Aus der Medizinischen Universitätsklinik und
Poliklinik Würzburg
Direktor: Professor Dr. H. A. Kühn

VERGLEICHENDE BEOBACHTUNGEN ÜBER DIE LETALITÄTS-RATE DER AKUTEN ÖSOPHAGUSVARIZENBLUTUNG BEI ZWEI PATIENTENKOLLEKTIVEN, DIE AN DER UNIVERSITÄTS-KLINIK WÜRZBURG ZWISCHEN 1967 UND 1970 VOR EIN-RICHTUNG EINER INTERNISTISCHEN INTENSIVSTATION UND ZWISCHEN 1970 UND 1977 NACH EINRICHTUNG EINER INTERNISTISCHEN INTENSIVSTATION BEHANDELT WURDEN

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Till Stallforth

aus Colonie Volendam, Paraguay

Würzburg, den 31.07.1980

1981

Sofortdruck-Center Blasaditsch GmbH & Co KG · Kitzenmarkt 28 · 8900 Augsburg · Tel. (0821) 518563

Aus der Medizinischen Universitätsklinik und
Poliklinik Würzburg

Direktor: Professor Dr. H. A. Kühn

VERGLEICHENDE BEOBACHTUNGEN ÜBER DIE LETALITÄTSRATE DER AKUTEN ÖSOPHAGUSVARIZENBLUTUNG BEI ZWEI PATIENTENKOLLEKTIVEN, DIE AN DER UNIVERSITÄTSKLINIK WÜRZBURG ZWISCHEN 1967 UND 1970 VOR EINRICHTUNG EINER INTERNISTISCHEN INTENSIVSTATION UND ZWISCHEN 1970 UND 1977 NACH EINRICHTUNG EINER INTERNISTISCHEN INTENSIVSTATION BEHANDELT WURDEN

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Till Stallforth

aus Colonie Volendam, Paraguay

Würzburg, den 31.07.1980

Referent: Prof. Dr. med. H. Liehr

Koreferent: Prof. Dr. H. A. Kühn

Dekan: Prof. Dr. K.-H. Wulf

Tag der mündlichen Prüfung: 5.2.1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg

MEINEN ELTERN

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543519_0155

1. Einführung

1.1 Einleitung

1.2 Therapie in Gruppe "A"

1.2.1 Schocktherapie

1.2.1.1 Blutvolumen

1.2.1.2 Kreislaufkontrolle

1.2.1.3 Volumensubstitution

1.2.2 Blutstillung

1.2.2.1 Sondentherapie

1.2.2.2 Medikamentöse Blutstillung

1.2.3 Comaprophylaxe

1.2.4 Heparintherapie

1.3 Therapie in Gruppe "B"

1.3.1 Schockprophylaxe und Kreislaufkontrolle

1.3.2 Blutstillung

1.3.3 Comaprophylaxe

2. Material

2.1 Krankengut (Patientengruppe "A")

2.2 Kontrollgruppe (Patientengruppe "B")

2.3 Fragebogen

3. Untersuchungen

4. Beobachtungszeit der überlebenden Patienten von Gruppe "A" und "B"

5. Statistik

6. Ergebnisse
6.1 Letalität in Gruppe "A"
6.1.1 Aufteilung des Krankengutes in Lebende und Verstorbene
6.1.2 Verteilung des Krankengutes auf die einzelnen Blutungen
6.1.3 Überlebensrate einer jeden einzelnen Blutung in der Gruppe "A"
6.1.4 Allgemeine Überlebensrate in der Gruppe "A"
6.2 Rezidive in Gruppe "A"
6.2.1 Betrachtungen zur Rezidivhäufigkeit
6.2.2 Dauer blutungsfreier Intervalle
6.3 Überlebenszeit
6.4 Schweregrad der Blutungen
6.5 Todesursachen
6.6 Shuntoperationen
6.7 Letalität in der Gruppe "B"
6.7.1 Aufteilung der Kontrollgruppe in Lebende und Verstorbene
6.7.2 Verteilung der Kontrollgruppe auf die einzelnen Blutungen
6.7.3 Überlebensrate einer jeden einzelnen Blutung
6.7.4 Allgemeine Überlebensrate in der Gruppe "B"

6.8 Rezidive in Gruppe "B"

6.8.1 Betrachtungen zur Rezidivhäufigkeit

6.8.2 Dauer blutungsfreier Intervalle

6.9 Überlebenszeit

6.10 Schweregrad der Blutungen

6.11 Todesursachen

7. Diskussion

8. Zusammenfassung

9. Schlußbemerkungen

10. Anhang

11. Literatur

1.1 Einleitung

Oft stellt die Ösophagusvarizenblutung eine der ersten Komplikationen der Leberzirrhose dar, und nicht selten wird die Diagnose der Grunderkrankung Leberzirrhose erst nach diesem, für Patient und Arzt einschneidenden Ereignis gestellt, da Symptomarmut oder auch nur leichte gastrointestinale Beschwerden, gelegentliche Übelkeit, Blähungen oder depressive Stimmungslage, den Patienten nicht früher zum Arzt führen.

Das Ereignis der Ösophagusvarizenblutung tritt plötzlich ein, und stellt für den Patienten immer eine akute Lebensbedrohung dar, die mit ihren Folgekomplikationen allzuoft auch durch intensive ärztliche Maßnahmen nicht abzuwenden ist.

In der akuten Phase ist die Behandlung durch den Internisten und Chirurgen geprägt, die Nachbehandlung durch den Internisten und auch im entscheidenden Maße durch den Patienten und seiner inneren Einstellung zur Erkrankung. Trotz großer und aufwendiger ärztlicher Maßnahmen weist die Ösophagusvarizenblutung bei einer Letalitätsrate, die bei 50 % liegt, eine äußerst ungünstige Prognose auf.

Für die vorliegende Arbeit erhebt sich die Frage, ob durch die Einführung der speziell auf den einzelnen Patienten ausgerichteten Therapie in Kombination mit einer Intensivbehandlung in einer Intensivstation die Letalitätsrate der akuten Ösophagusvarizenblutung gesenkt werden kann.

1.2 Therapie in Gruppe "A"

1.2.1 Schocktherapie

1.2.1.1 Blutvolumen

An erster Stelle der Notfalltherapie bei akuter Ösophagusvarizenblutung bei Leberzirrhose muß die Schockprophylaxe oder -therapie genannt werden (12,22,28,30,31). Dabei ist zu berücksichtigen, daß es nicht genügt, den Schock allgemein wie bei einem Lebergesunden zu behandeln. Man muß bei Patienten mit Leberzirrhose die Therapie spezifisch auf die individuell veränderten Kreislaufverhältnisse (4,22) ausrichten. Diese finden ihren Ausdruck nicht nur in einer pathologischen splanchnischen Zirkulation im Sinne eines hyperzirkulatorischen Syndroms (22) mit erhöhtem Herzzeitvolumen (HZV) und verkürzter Blutumlaufzeit; sie finden sich auch, wenn auch nicht obligatorisch, in einem erhöhten Blutvolumen (Hämodilution),das, nach dem Vierordt'schen Prinzip, ebenfalls zu einem vergrößerten Herzzeitvolumen führt (23). Dieser Mechanismus von hyperdynamer Zirkulation und Hypervolämie wird angesehen als zusätzliche Kompensation einer unzureichenden Leberperfusion, bedingt durch die anatomische Destruktion der

Leber und dem portocavalen Umgehungskreislauf (23). Ohne diese Hämodilution und Hyperzirkulation wäre die Leberdurchblutung noch unzureichender und könnte zu hypoxischer Leberschädigung führen (22). Liehr konnte an einem näher untersuchten Patientenkollektiv nachweisen, daß das Blutvolumen bei an Leberzirrhose erkrankten Patienten auf 128 ± 24% der Normalwerte angestiegen war (32). Die Größe der Standardabweichung zeigte an, daß man mit einer erheblichen Schwankungsbreite der Blutvolumina zu rechnen hat. So ist es nicht möglich, Normwerte für das Blutvolumen von Patienten mit Leberzirrhose aufzustellen. Das therapeutische Überschreiten vom Normwert des Blutvolumens um 10 - 15%, unter Kontrolle des zentralen Venendrucks (ZVD), scheint den veränderten Kreislaufverhältnissen am ehesten gerecht zu werden (22).

1.2.1.2 Kreislaufkontrolle

Allein durch die Messung des arteriellen peripheren Blutdrucks kann die Kreislaufsituation des Patienten mit blutenden Ösophagusvarizen nur ungenügend erfaßt werden. Eine ausreichende Kontrolle des Kreislaufs kann jedoch in der Kombination der Messungen des peripheren arteriellen Blutdrucks mit der des zentralen Venendrucks

(ZVD) bestehen. Der ZVD reagiert sehr empfindlich auf die Änderung des Blutvolumens, sodaß ein erneuter Blutverlust schnell und frühzeitig erkannt wird (26). Er zeigt schnell und zuverlässig die Effizienz einer Substitutionstherapie an und gibt darüber hinaus die Möglichkeit, den Organismus vor zu hoher Volumenbelastung und einem daraus evtl. resultierenden Lungenödem zu bewahren. Ein weiterer Vorteil der zentralen Venendruckmessung besteht darin, daß eine latente, präexistente oder unter dem Schock auftretende Herzinsuffizienz erkannt und therapeutisch angegangen werden kann (8).

1.2.1.3 Volumensubstitution

Hauptkriterium für die Behandlung des hämorrhagischen Schocks bleibt der intravasale Flüssigkeitsersatz. Frischblutkonserven erweisen sich als günstigster Volumenersatz (12,28,30,33) bei der Behandlung einer Ösophagusvarizenblutung, da die Erythrozyten als hauptsächliche Sauerstoffträger durch Lagerung keine Beeinträchtigung erfahren haben (22). Für den Vorzug von Frischblut gegenüber alten Blutkonserven sprechen ebenfalls sein geringerer Anteil an Blutammoniak (12,20,28) und der höhere Anteil an Gerinnungsfaktoren (28). In kritischen Fällen muß bis zur Bereitstellung von Blutkonserven auf die Verwendung von Blutersatzmitteln zurückgegriffen werden.

Da insbesondere höhermolekulare Dextrane zu Veränderungen im Gesamtgerinnungspotential im Sinne einer Verbrauchskoagulopathie beitragen, sollten Plasmaexpander auf Gelatinebasis bevorzugt werden (18).

1.2.2 Blutstillung

1.2.2.1 Sondentherapie

Das Mittel der Wahl bei der Bekämpfung der akuten Blutung besteht in der Kompression der Ösophagus- und Fundusvarizen. Als Kompressionssonde findet im allgemeinen die Doppelballonsonde nach Sengstaken und Blakemore Verwendung (3,35). Diese Sonde wurde bis 1970 an der Würzburger Universitätsklinik ausschließlich angewendet. Bei dem Gebrauch dieser Sonde sind jedoch Komplikationen bekannt, wovon im Folgenden die wichtigsten aufgezählt werden.

a) Es besteht keine Möglichkeit des getrennten Absaugens von Ösophagus- und Mageninhalt, wobei 1. die Unterscheidung von Varizenblutung und blutendem Magenulcus relativ schwierig bleibt (3), und 2. sich die Gefahr der Aspiration von verschlucktem Sekret ergibt (2,29).

b) Wegen ungenügender Kompression der Varizen im Cardia- und Fundusbereich (22) kann nicht in allen Fällen eine zuverlässige Blutstillung erreicht werden. Nur in etwa 70% der Fälle ist eine befriedigende Blutstillung möglich (3).

c) Das teilweise Herausziehen des Sengstaken-Blakemore-Sonde durch den Patienten kann auf Grund des Verschlusses des Rachenraumes zur letalen Komplikation des Erstickens führen (18).

Diese Komplikationen werden mit der Verwendung der Einballonsonde nach Linton-Nachlas, die seit 1970 in der Universitätsklinik Würzburg benutzt wird, vermieden. Die dreifach gekammerte Sonde wird durch die Nase eingeführt. Wegen der mehrfachen Kammerung der Sonde ist es möglich, getrennt aus Magen und Ösophagus Sekret abzusaugen. Dieser Umstand ermöglicht die Differenzierung blutender Ösophagusvarizen gegenüber Magenulcera, über die Ösophagussonde kann verschlucktes Sekret abgesaugt und seine Aspiration vermieden werden (3). Außerdem kann dadurch die Effektivität der Blutstillung direkt erfaßt werden (22). Die Sonde komprimiert mit ihrem birnenförmigen, nach oben konisch zulaufenden Ballon die venöse Zufuhr zu den Ösophagusvarizen im Cardiabereich und die im Gebiet des Magenfundus liegenden

Fundusvarizen. Eine zuverlässige Blutstillung ist somit gewährleistet (3,22).

Eine regelrecht liegende Linton-Nachlas-Sonde kann vom Patienten weder teilweise noch vollständig herausgezogen werden, sodaß es nicht zum Erstickungstod durch die Kompression des Rachenraumes kommen kann (3).

Die Nachteile, die bei der Anwendung der Linton-Nachlas-Sonde genau wie bei der Sengstaken-Blakemore-Sonde auftreten, bestehen in der Gefahr von Druckulzerationen im Bereich der Cardia, unterem Ösophagusdrittel und Nasen-Rachenraum (3). Sie entwickeln sich bei fehlerloser Einlage der Sonde nur dann, wenn es auf Grund anhaltender Blutungsneigung notwendig wird, die Sondenkompression überdurchschnittlich lange aufrecht zu erhalten.

Brunswig und Spech (5) haben eine Gegenüberstellung der, in der Literatur beschriebenen Komplikationen bei der Anwendung der Sengstaken-Blakemore-Sonde und der Linton-Nachlas-Sonde erarbeitet. Die folgenden Tabellen sind dieser Arbeit entnommen.

Tabelle 1

Komplikationen bei der Anwendung der Sengstaken Blakemore-Sonde (Zahl der Fälle bezogen auf die Zahl der Anwendungen bzw. *Obduktionen) aus: D.Brunswig, H.J. Spech, W.D. Heine: Komplikationen bei der Behandlung von Ösophagusvarizenblutungen mit Ballonsonden (5)

Autor	Ulcerationen Ösophagus/Kardia	Rupturen	tödlich	Asphyxie	tödlich	Aspiration	tödlich
Reynolds T.B. 1952		-/37		1/37 2,7%	1	-/37	
Bennet H.D. 1952	1/60 1,7%	-/60		4/60 6,6%	1	-/60	
Hamilton L.E. 1955	6/20 30,0%	-/20		-/20		-/20	
	*6/11 54,5%						
Wilcox A.Y. 1955	-/34	-/34		-/34		-/34	
Welch C.S. 1956	-/28	-/28		-/28		-/28	
Conn H.O. 1958	17/81 21,0%	1/81 1,2%	1	4/81 4,9%	1	14/81 17,0%	8
	*17/31 54,8%						
Zeid S.S. 1959		1/?	1				
Magnenat P. 1959	2/28 7,1%	-/28		-/28		-/28	
	*2/13 15,4%						
Gow G.A. 1960	4/21 19,0%	1/21 4,7%	1	-/21		-/21	
	*4/21 19,0%						
Herigan T.C. 1960	24/68 35,3%	2/68 2,9%	2	-/68		10/68 15,0%	1
	*24/45 53,3%						

Fortsetzung Tabelle 1

Autor		Ulcerationen Ösophagus/Kardia		Rupturen		tödlich	Asphyxie		tödlich	Aspiration		tödlich
Read A.E.	1960	10/38	26,3%	-/38			5/38	13,1%	1	5/38	13,1%	2
		*10/28	35,7%									
Heald J.H.	1961			1/?		1						
Hafner C.D.	1961			1/?		1						
Byrne W.D.	1962	3/50	6,0%	2/50	4,0%	1	1/50	2,0%		4/50	8,0%	2
Francis P.N.	1963			1/?		1						
Villaneva A.	1964	11/64	17,2%	-/64			-/64			-/64		
		*11/34	32,3%									
Johnston G.W.	1964	-/30		-/30			-/30			-/30		
Conn H.O.	1967	2/40	5,0%	2/40	5,0%	2	1/40	2,5%	1	8/40	20,0%	6
Orloff M.J.	1967			9/45			9/45			9/45		
Hermann R.E.	1970	2/109	1,8%	1/109	0,9%		-/109			6/109	5,5%	3
Pitcher L.	1971	1/50	2,0%	1/50	2,0%		-/50			1/50	2,0%	1
Bauer J.J.	1974	1/35	2,8%	-/35			1/35	2,8%		1/35	2,8%	
		84/756	11,1%	10/793	1,3%		17/793	2,1%		49/793	6,2%	

Tabelle 2

Komplikationen bei Anwendung der Linton-Nachlas-Sonde (Zahl der Fälle bezogen auf die Anwendungen bzw. *Obduktionen) aus: D. Brunswig, H.J. Spech, W.D. Heine: Komplikationen bei der Behandlung von Ösophagusvarizenblutungen mit Ballonsonden(5)

	Schleimhautläsionen von Ösophagus und Kardia				Rupturen	Asphyxie	Aspiration
	lineare Einrisse		Druckulcus				
	n	%	n	%			
Bertrand L.u.H.Michel 1969	8/58	13,8	1/58	1,7	-/58	-/58	-/58
	*8/20	40,0	*1/20	5,0			
Medizinische Universitäts-	4/160	2,5	1/160	0,6	1/160 0,6%	-/160	-/160
klinik Würzburg 1970-1974	*4/18	22,0	*1/18	5,5			

1.2.2.2 Medikamentöse Blutstillung

Der Versuch, den Blutverlust medikamentös niedrig zu halten, besteht in der pharmakologischen Senkung des Blutdruckes im Bereich der blutenden Ösophagusvarizen.

Bei besonders schweren Varizenblutungen wird es gelegentlich notwendig, bis zum Legen einer Kompressionssonde, wenigstens vorübergehend eine Verminderung des Blutverlustes mit Vasopressin zu erzielen. Die Minderung des Blutverlustes wird indirekt durch die Senkung des portalvenösen Druckes erreicht (22), wobei die Wirkung von Vasopressin auf einer arteriellen Vasokonstriktion im Splanchnicusgebiet beruht (10). Erkauft wird dieser Effekt jedoch mit oft tiefgreifenden hämodynamischen Umstellungen, wobei das Herzminutenvolumen um die Hälfte gesenkt und die ohnehin schon reduzierte Leberdurchblutung noch weiter verschlechtert wird (10,12). Da Vasopressin auch die Koronargefäße verengt, können die mitunter bei dieser Therapie auftretenden Herzrhythmusstörungen erklärt werden (10, 36).

1.2.3 Comaprophylaxe

Neben der ausreichenden Volumensubstitution, um dem Patienten mit Leberzirrhose das erhöhte Herzminutenvolumen zu erhalten und somit einen ausreichenden Perfusionsdruck für die Durchströmung von Leber und Niere aufrecht zu erhalten (23), ist die genügende Frischbluttransfusion bis zu einem

Hämoglobinmindestwert von 96 g/l die wichtigste Maßnahme zur Verhütung eines primären Lebercomas, eines Leberzerfallcomas infolge von Anoxie und Nekrose im Parenchym der Zirrhoseleber (12, 28, 30). Die weiteren Maßnahmen bestehen darin, eine portosystemische Enzephalopathie unter dem klinischen Bild eines Leberausfallcomas zu vermeiden. Eiweißmetaboliten und bakterielle Zersetzungsprodukte, wie Ammoniak, Indole und Phenole gelangen über die portocavalen Umgehungskreisläufe in den systemischen Kreislauf und führen zu einer toxischen Schädigung des zentralen Nervensystems (25). Als führender pathologischer Mechanismus wird hierbei die bakterielle Zersetzung des Bluteiweißes im Intestinaltrakt des Patienten angesehen (12, 25, 33). Somit wird es zur wichtigen therapeutischen Maßnahme, die bei der Blutung in den Magen-Darm-Trakt verlorenen Blutmassen kontinuierlich aus dem Magen durch die Sonde abzusaugen bzw. mit hohen Einläufen den Darm von Blutrückständen zu reinigen (12, 28, 33). Eine weitgehende kausale Behandlung liegt in der Reduktion der ammoniak- und phenolbildenden intestinalen Bakterien (12, 21, 33). Sie wird dadurch erreicht, daß über die Ballonsonde intestinal schwer resorbierbare Antibiotika gegeben werden. Die Dosierung liegt 4 - 6 g/die Neomycinsulfat (Bycomycin^{R}) oder Paromomycin (Humatin^{R}) (21, 28).

Als weiterer Grund für eine Hyperammoniämie muß bei der mangeldurchbluteten Zirrhoseleber die eingeschränkte Entgiftungsleistung genannt werden. Sie kann im Rahmen eines hämorrhagischen Schocks weiter verschlechtert werden, die Blutammoniakwerte steigen an (14). Wie auch schon in einem anderen Zusammenhang erwähnt, ist die Gabe von alten Blutkonserven zu vermeiden, da in ihnen der Blutammoniakgehalt relativ hoch ist (28).
Ebenfalls zu vermeiden sind Medikamente, die für ein Coma hepaticum auslösend wirken können. Hierunter zu nennen sind z.B. Saluretica der Chlorothiazidreihe, Barbiturate, Alkaloide, Chloralhydrat und Chlorpromazin.

1.2.4 Heparintherapie

Der Heparintherapie bei Leberzirrhose mit Ösophagusvarizenblutung muß eine besondere Bedeutung beigemessen werden, da sie in alle Bereiche der Notfalltherapie (Schockbehandlung, Blutstillung und Comaprophylaxe) in positiver Weise entscheidend eingreift. Mit der Leberzirrhose als Grundkrankheit ist die Verbrauchskoagulopathie die häufigste kombinierte, erworbene Gerinnungsstörung, deren zwei Ursachen 1. eine Synthesestörung mit Minderung der Faktoren I, II, V, VII, IX, X, XIII und der Antiplasmine einhergeht (13), und 2. eine Umsatzstörung der Gerinnungsfaktoren im Sinne einer Verbrauchskoagulopathie darstellen (4).

Hierbei spielt die Beteiligung des retikuloendothelialen Systems (RES) eine Rolle. Infolge der gestörten Leberclearancefunktion für Fibrinogen kann eine Verbrauchsreaktion im Sinne einer diffusen intravasalen Gerinnung ausgelöst werden, die mit der Minderung von Gerinnungsfaktoren einhergeht (7).

Ziel der Heparintherapie ist es, die Gerinnungsstörung bei der Leberzirrhose mit Ösophagusvarizenblutung zu beeinflussen und eine Unterbrechung der verstärkt ablaufenden intravasalen Koagulationsvorgänge herbeizuführen (4).

Es ist unbedingt notwendig, die Therapie mit Heparin dem individuellen Verlauf und dem Ausmaß der Gerinnungsstörung anzupassen, da unter Berücksichtigung pathophysiologischer Zusammenhänge und ihrer komplexen Einflüsse auf das Gerinnungssystem, ungezielte Behandlungsmaßnahmen zusätzlich das gestörte Gerinnungspotential verschlechtern können, wodurch die bereits ernste Prognose einer Ösophagusvarizenblutung weiter ungünstig beeinflußt wird. (4)

Bei jeder Ösophagusvarizenblutung ist mit einem hypovolämischen, hämorrhagischen Schock zu rechnen, da bis zu 40% des gesamten Blutvolumens durch die Blutung verlorengehen kann (7). Der schockbedingt gestörten Mikrozirkulation und der daraus resultierenden Verbrauchskoagulopathie (16) kommt eine wesentliche Bedeutung für den Einsatz von Heparin zu (4).

Ähnlich wie auch beim Schock gilt die Ausbildung einer Stase als gerinnungsaktivierender Faktor. Heene (16) beschreibt die Entstehung von intrahepatischen Mikrothrombosierungen, die im Rahmen nekrotischer Schübe bei chronischen Lebererkrankungen für prokoagulatorische Aktivität mit nachfolgender Hyperkoagulolabilität verantwortlich sind. Es liegt nahe, durch Heparinisierung des Patienten mit Leberzirrhose eine Mikrothrombosierung in der Leber zu vermeiden um dadurch keine weitere Verschlechterung der Leberdurchblutung zu erzielen, die ihrerseits in der Prophylaxe von Enzephalopathie mit Coma eine entscheidende Rolle spielt. Nach Brunswig und Liehr (4) ergeben sich folgende Indikationen für die Applikation von Heparin bei der Ösophagusvarizenblutung auf der Basis einer Leberzirrhose.

1. Bei jeder Ösophagusvarizenblutung kommt es zu einem hämorrhagischen Schock unterschiedlicher Schwere, der Ursache für eine Verbrauchskoagulopathie werden kann, die das bereits gestörte Hämostasepotential eines Patienten mit Leberzirrhose weiter negativ beeinflussen kann.

2. Die Aufrechterhaltung einer für Patienten mit Leberzirrhose adäquaten Kreislaufsituation erfordert die Zufuhr von Blut oder Blutersatzmitteln. Da nicht immer Frischblut

sofort zur Verfügung steht, ist bei der Verwendung von älteren Blutkonserven zu berücksichtigen, daß mit diesen prokoagulatorische Valenzen, insbesondere aber Thrombozytenaggregate infundiert werden, die eine Verbrauchskoagulopathie auslösen oder eine bestehende potenzieren können.
Ähnliche Auswirkungen auf das Hämostasepotential können Plasmaexpander insbesondere hochmolekulare Dextrane haben, speziell in den bei starken Blutverlusten adäquaten Dosierungen.
So ist die Gabe von Heparin schon allein bei diesen unumgänglichen Therapiemaßnahmen indiziert.

3. Wird beim Vorliegen einer für die Hämostase relevanten Synthesestörung (Erniedrigung der Einzelfaktoren auf Werte unter 30%) und gleichzeitig bestehender Umsatzstörung eine Substitution mit gerinnungsaktiven Plasmaproteinen notwendig, so kann eine Umsatzstörung durch Substratgabe potenziert werden. Unter Heparinapplikation allerdings wird dies verhindert, sodaß dann die zugeführten Gerinnungsfaktoren zur erwünschten Verbesserung der Hämostase beitragen. Die Heparinapplikation bei Ösophagusvarizenblutungen hat somit sowohl einen therapeutischen als auch

einen prophylaktischen Wert und ist geeignet, den Zusammenbruch des Hämostasepotentials zu verhindern.

Im Rahmen der Heparintherapie kann die Verabreichung von Antifibrinolytica bei weiterbestehender, gesteigerter fibrinolytischer Aktivität indiziert sein. Nicht in diese Therapie einzubeziehen ist die Gabe von Hämostyptica, da hierbei kein Erfolg oder gar ein negativer Effekt zu erwarten ist (4).

1.3 Therapie in der Gruppe "B"

Zur Therapie in der Patientengruppe "B", die in der Zeit vor 1970 an der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg auf internistischen Allgemeinstationen behandelt wurde, wird hier Stellung genommen, um die wesentlichen Unterschiede und Gemeinsamkeiten der Behandlung von Gruppe "A" und Gruppe "B" hervorzuheben.

1.3.1 Schockprophylaxe und Kreislaufkontrolle

So wie bei der Gruppe "A" stand auch bei der Gruppe "B" an erster Stelle der Notfalltherapie der Ösophagusvarizenblutung bei Leberzirrhose die Behandlung des Kreislaufschocks (12). Zur Anwendung kamen, zur Substitution der, über die rupturierten Ösophagusvarizen verlorenen Blutmassen, in der Hauptsache Frischblutkonserven (12) oder Erythrozytenkonzentrate. Zur Überbrückung der Zeitspanne, die zur Feststellung der Blutgruppe und der Kreuzreaktionen notwendig ist,

gelang die Volumensubstitution mit Plasmaexpander auf Gelatinebasis.
Die Kreislaufkontrolle bezog sich auf die Parameter, die sich aus der Messung des arteriellen Blutdrucks, des Pulses und des zentralen Venendrucks ergaben.
Die Patientenüberwachung auf der Allgemeinstation barg organisatorische Schwierigkeiten, durch die eine intensive Patientenüberwachung, wie sie heute auf Intensivstationen gegeben ist, nicht durchgeführt werden konnte. Ebenfalls fehlten apparative Überwachungseinheiten, die eine Überwachung der Patienten per continuitatem ermöglichen.

1.3.2 Blutstillung

In der Behandlung der Patientengruppe "B" kam zur Blutstillung das Einführen der Sengstaken-Blakemore-Sonde zur Anwendung. Die Linton-Nachlas-Sonde kam nicht zum Einsatz. Die unterschiedlichen Vor- und Nachteile kamen im Abschnitt 1.2.2.1 zur Sprache. Im Gegensatz zur Anwendung von Heparin, das erst nach 1970 als ein Hauptbestandteil der Therapie der Ösophagusvarizenblutung gilt und breite Anwendung findet, kam im Rahmen der medikamentösen Blutstillung Vasopressin mit derselben Indikation damals wie heute zum Einsatz.

1.3.3 Comaprophylaxe

Die Comaprophylaxe erforderte in der Zeit vor 1970 ebenso wie danach Maßnahmen zur Verhinderung eines

Leberzerfallcomas, was im wesentlichen ein Problem der Leberperfusion und der Stabilisierung des Kreislaufs bedeutete, sowie die Prophylaxe des Leberausfallcomas. Diese bietet nach wie vor in der Hauptsache einen Ansatzpunkt, nämlich die Reduzierung der Substanzen, die eine portosystemische Enzephalopathie auslösen, bzw. unterhalten können. Dieses geschieht durch eiweißarme oder eiweißlose Kost, kontinuierliches Absaugen der Blutmassen aus dem Magen-Darm-Trakt, Sterilisierung des Darms zur Reduzierung bakterieller Zersetzungs- und Stoffwechselprodukte (2) und Säuberung des Darms durch hohe Einläufe.

Während der Volumensubstitution bestand die Forderung nach der Gabe von Frischblutkonserven, da sie weniger Ammoniak enthalten (12).

Durch Normalisieren des häufig bei Leberzirrhotikern im Coma alkalischen Blut-pH erreichte man die Bildung des ungiftigen Ammoniums aus freiem NH_3, welches bis auf 4 % reduziert werden konnte (12).

Von verschiedenen häufig verwendeten Medikamenten war bekannt, daß sie eine Hepatoenzephalopathie bei Patienten mit Leberzirrhose auslösen können. Hierunter zu nennen sind: Saluretica der Chlorothiazidreihe, Barbiturate, Alkaloide, Chloralhydrat und Chlorpromazin.

Tabelle 3: Gegenüberstellung der Therapie in Patientengruppe "A" sowie der Patientengruppe "B"

	Gruppe "A"	Gruppe "B"
Schockprophylaxe	Volumenersatz. Eingehen auf hyperdyname Kreislaufverhältnisse und Hypervolämie	Volumenersatz
Kreislaufkontrolle	RR, Puls, ZVD, Überwachung per continuitatem mit apperativen Überwachungseinheiten, allzeit bereites und intensiv geschultes Personal.	RR, Puls, ZVD, Überwachung auf internistischen Allgemeinstationen.
Blutstillung	Linton-Nachlas-Sonde Vasopressin individuelle Einflußnahme auf die pathologischen Gerinnungsvorgänge mit Heparin. Zur Coupierung bzw. Vermeidung einer Verbrauchskoagulopathie.	Sengstaken-Blakemore-Sonde Vasopressin

Fortsetzung Tabelle 3:

	Gruppe "A"	Gruppe "B"
Comapro-phylaxe	Prophylaxe des Leberzerfallcomas durch ausreichende Leberperfusion. Vermeidung der portosystemischen Enzephalopathie durch kontrollierte Eiweißzufuhr, kontinuierliches Absaugen des Magen-Darm-Traktes, Darmsterilisation, Säuberung des Darmes von Restverunreinigungen durch hohe Einläufe. Normalisierung des Blut-pH. Vermeidung der Blutsubstitution mit alten Blutkonserven. Vermeidung von Saluretica der Chlorothiazidreihe, Barbituraten, Alkaloiden, Chloralhydrat und Chlorpromazin.	

Die Therapie der Ösophagusvarizenblutung auf der Basis einer Leberzirrhose kann niemals als eine stereotype, uniforme Therapie betrachtet werden. Die Therapiemöglichkeiten bergen mannigfache Gefahren, die jweils gegen die zu erwartenden Vorteile für den Patienten abgewogen werden müssen. So stellt diese Therapie eine Individualtherapie dar, die für jeden einzelnen Patienten spezifisch sein muß, um einen optimalen Erfolg zu garantieren.

Die abgehandelte Therapie ist die Grundlage der Behandlung der akuten Ösophagusvarizenblutung, wie sie seit 1970 in der Inneren Abteilung der Universitätsklinik in Würzburg durchgeführt wird.
Entsprechend den Ausführungen ist sie an den pathophysiologischen Gegebenheiten der Zirrhosepatienten orientiert.
Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist, festzustellen, ob durch die Einführung der speziell auf den einzelnen Patienten ausgerichteten Therapie in Kombination mit einer Intensivbehandlung in einer Intensivstation die Letalität der Ösophagusvarizenblutung gesenkt werden kann.
Um die Frage zu beantworten, wurden Krankheitsverläufe von Patienten mit Varizenblutung ausgewertet, die mit dieser standartisierten Therapie behandelt wurden und solchen gegenübergestellt, bei denen diese nicht in vergleichbarer Form durchgeführt wurde.

2. Material

2.1 Krankengut (Patientengruppe "A")

Die Krankengeschichten von 86 Patienten der Med. Universitätsklinik Würzburg wurden ausgewertet, die in der Zeit zwischen 1.Jan.70 und 11.Mai 77 behandelt wurden. Ihr Schicksal wurde bis Mai 77 verfolgt.

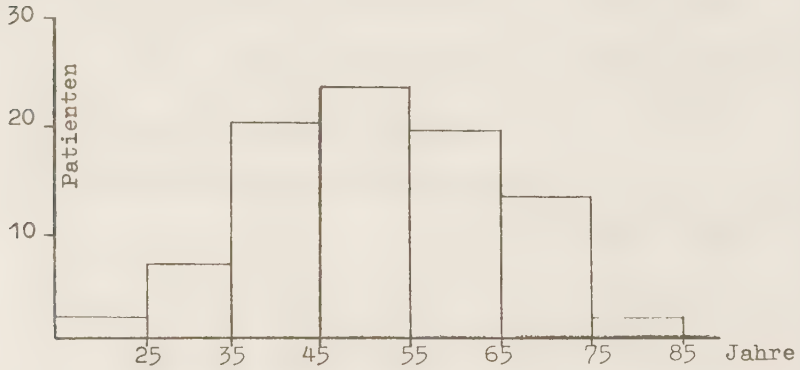

Abb. 1: Schematische Darstellung der Altersverteilung in der Gruppe "A" zum Zeitpunkt der 1. Blutung (n = 86)

Sie litten auf Grund einer portalen Hypertension an Ösophagusvarizenblutungen. Die portale Hypertension mit ihren Folgekomplikationen entwickelte sich bei allen Patienten auf der Basis einer Leberzirrhose, deren Diagnose zum Teil laparoskopisch, klinisch-chemisch, klinisch und histologisch gesichert war. Bei den verstorbenen und zur Sektion freigegebenen Patienten wurde in allen Fällen die Diagnose durch die Obduktion bestätigt.

Das Alter der Patienten betrug im Mittel 51,3 ± 13,7 Jahre. Jüngster Patient 8 Jahre, ältester Patient 77 Jahre.

2.2. Kontrollgruppe (Patientengruppe "B")

Als Gegenüberstellung zu diesem Krankengut wurden die Krankengeschichten einer Kontrollgruppe von 24 Patienten ausgewertet. Sie litten ebenfalls infolge einer Leberzirrhose mit portaler Hypertension an Ösophagusvarizenblutungen. Die Diagnose des Grundleidens konnte hier ebenfalls in mehrfacher Hinsicht - klinisch, klinischchemisch, histologisch - abgeklärt werden.

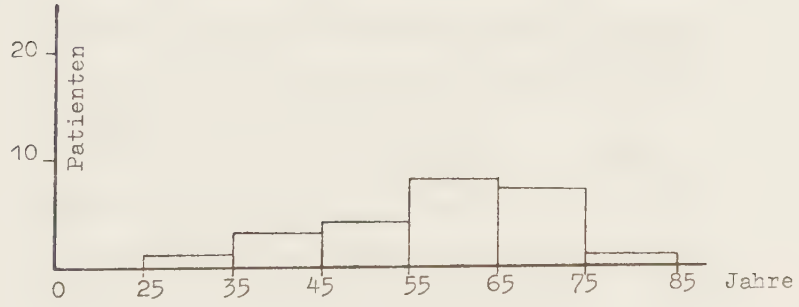

Abb. 2: Schematische Darstellung der Altersverteilung in der Gruppe "B" zum Zeitpunkt der 1. Blutung (n = 24)

Bei verstorbenen und obduzierten Patienten konnte auch bei der Kontrollgruppe die Diagnose in allen

Fällen bestätigt werden.
Das Alter dieser Patienten betrug 57,9 ± 12,3 Jahre. Jüngster Patient 30 Jahre, ältester Patient 85 Jahre.

2.3 Fragebogen

Bei 32 Patienten aus der Gruppe "A" (Krankengut) und "B" (Kontrollgruppe) konnte anhand der Krankenblätter der Universitätsklinik Würzburg die Untersuchungen nur unvollkommen ausgewertet werden, da diese Patienten in hausärztliche Betreuung entlassen wurden.
Um das weitere Schicksal der Patienten zu erfahren, sind an die behandelnden Ärzte Fragebogen versandt worden, die zur Klärung der noch offenen Fragen beitragen sollten. Von den angeschriebenen Ärzten wurden 26 Fragebogen wieder zurückgesandt. Sie konnten das Bild der Untersuchungen abrunden. Die restlichen 6 Patienten, über deren Schicksal kein Aufschluß erreicht werden konnte, wurden nicht in die Betrachtungen der Arbeit einbezogen.

3. Untersuchungen

Bei der Auswertung der Krankenblätter wurde auf folgende Einzelheiten geachtet:

1. Alter der Patienten zum Zeitpunkt der 1. Ösophagusvarizenblutung.
2. Wieviele Blutungen traten insgesamt bei den einzelnen Patienten auf.
3. Traten Rezidive auf, und in welchem zeitlichen Abstand folgten sie der vorausgegangenen Blutung.
4. Welche Blutung führte zum Exitus letalis.
5. Welche Zeit verstrich vom Zeitpunkt der 1. Blutung bzw. vom Beginn der letalen Blutung bis zum Exitus letalis.
6. Welche Komplikation der Grunderkrankung war für den Tod des Patienten verantwortlich.
7. Wieviele Blutkonserven wurden maximal pro Blutung und Tag infundiert.
8. Wurde eine Shuntoperation zur Druckentlastung des portalen Kreislaufs durchgeführt.
9. Welche Zeit überlebten die Patienten die Anlage eines druckentlastenden Shunts.
10. Das Schicksal der Patienten mußte über den gesamten Beobachtungszeitraum zu verfolgen gewesen sein.

4. Beobachtungszeitraum der überlebenden Patienten von Gruppe "A" und "B"

Die Untersuchungen über die Patientengruppe "A" begannen am 1.Jan.1970, die der Patientengruppe "B" am 1.Jan.1967. 7 Patienten der Gruppe "A" hatten ihre 1. Blutung schon im Zeitraum vor 1970, durchschnittlich 5 1/2 Jahre, maximal 12 1/2 Jahre, minimal 1/2 Jahr vor Beginn der Untersuchungen. Aus der Gruppe "B" fiel bei 2 Patienten die 1. Blutung in den Zeitraum vor den Beginn der Untersuchungen, bei dem einen mit 299 Tagen, bei dem anderen mit 231 Tagen. Die Untersuchungen über beide Patientengruppen wurden am 11. Mai 1977 abgeschlossen. Patienten, die eine bestimmte Blutung rezidivfrei überlebten, wurden bis zum Abschluß der Untersuchungen weiter beobachtet. Der durchschnittliche Beobachtungszeitraum beträgt $5{,}1 \pm 4{,}2$ Jahre, maximal 19,8 Jahre, minimal 132 Tage.

5. Statistik

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit kommen schematische Darstellungen vor, die von den erarbeiteten Ergebnissen ein anschauliches Bild vermitteln sollen. Es liegt in der Natur der Untersuchungen, daß sich das Patientengut successive verringert und somit die Ergebnisse einen verzerrten, korrigierungsbedürftigen Sachverhalt widerspiegeln, wenn davon ausgegangen wird, daß die Patienten sich auf alle Blutungen gleichmäßig verteilten.
Da dieses nicht der Fall ist, ergibt sich die Notwendigkeit, eine sinnvolle Gewichtung der Ergebnisse vorzunehmen.
Zur Anwendung kommt das Maximum-Likelihood-Verfahren (17), dessen Anwendungsform im Folgenden an einem Beispiel verdeutlicht werden soll.
Das Maximum-Likelihood-Verfahren kann nur auf lineare Funktionen angewandt werden. Bei den, in der Arbeit vorkommenden, exponentiellen Funktionsverläufen wird eine lineare Form durch die Logarythmierung erreicht.
Als Beispiel wird hier die Berrechnung der Erwartungswerte für die Dauer blutungsfreier Intervalle (Abb. 23 a) aufgeführt. Zum Rechenvorgang s. Anhang Seite 91.
Die entscheidende Hilfestellung zur Aufstellung des statistischen Rechenverfahrens erfolgte durch Diplommathematiker Michael Mirbeth aus Augsburg.

6. Ergebnisse

6.1 Letalität in der Gruppe "A"

6.1.1 Aufteilung des Patientenkollektivs in Lebende und Verstorbene

Die 86 ausgewählten Patienten stellen die Gesamtheit des Patientenkollektivs dar, das seit 1. Jan. 1970 bis 11.Mai 1977 wegen Ösophagusvarizenblutungen behandelt wurde. Diese Zahl wurde mit 100% festgelegt.

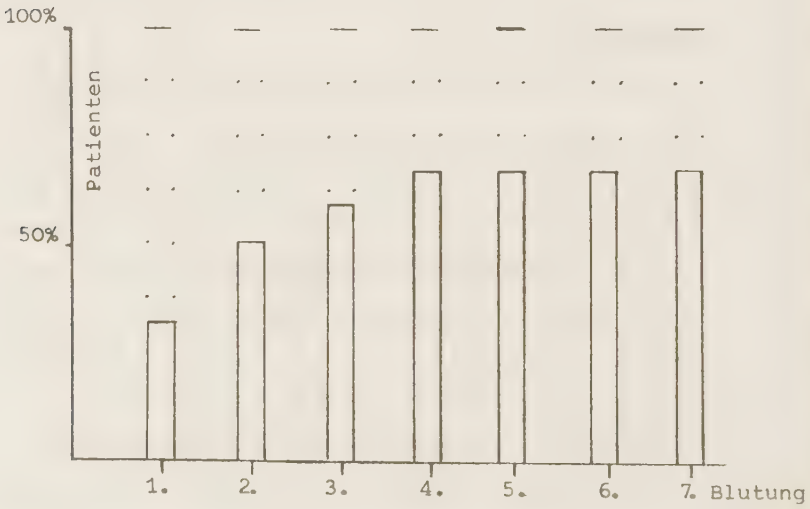

Abb. 3: Aufteilung des Patientenkollektivs in Lebende und Verstorbene (Gruppe "A" n = 86)

Anteil der verstorbenen Patienten

..... Anteil der lebenden Patienten

Abb. 3 zeigt, wieviele Patienten des gesamten Patientenkollektivs im Verlauf ihrer Erkankungen an einer Blutung sterben. Betrachtet wurden auf der einen Seite die noch lebenden Patienten des Kollektivs und auf der anderen Seite die an den Folgen einer bestimmten Ösophagusvarizenblutung verstorbenen:
28 Patienten (= 32%) des Patientenkollektivs sind an den Folgen der ersten Varizenblutung gestorben. Nach der zweiten Blutung sind 44 Patienten (= 51%), nach der dritten Blutung 52 Patienten (= 60%), nach der vierten 57 Patienten (= 66%), nach der fünften Blutung 58 Patienten (= 67%), nach der sechsten 58 Patienten (= 67%) und nach der siebten Blutung 58 Patienten (= 67%) gestorben. Die Prozentzahlen der noch lebenden Patienten ergänzen sich jeweils zu 100%.

6.1.2 Verteilung des Patientenkollektivs auf die einzelnen Blutungen

Abb. 4 beschreibt die Verteilung des Patientenkollektivs auf die einzelnen Blutungen: 86 Patienten (= 100%) erleben eine 1. Blutung, 47 Patienten (= 55%) eine 2., 27 Patienten (= 31%) eine 3., 14 Patienten (=16%) eine 4., 7 Patienten (= 8%) eine 5., 4 Patienten (= 5%) eine 6. und 2 Patienten (= 2%) eine 7. Blutung.

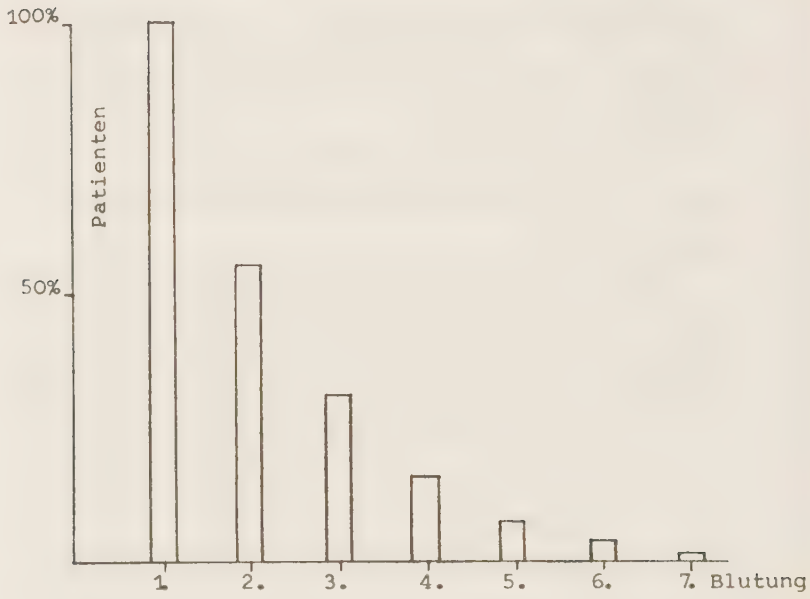

Abb. 4: Verteilung des Patientenkollektivs (Gruppe "A") auf die einzelnen Blutungen (n = 86)

6.1.3 Überlebensrate einer jeden einzelnen Blutung

Abb. 5 beschreibt die Überlebensrate einer jeden einzelnen Ösophagusvarizenblutung. Die Überlebensrate einer jeden einzelnen, für sich isoliert betrachteten Blutung, errechnet sich aus dem Verhältnis der Patienten, die eine bestimmte Blutung durchmachen zu den Patienten, die dieser Blutung erliegen.

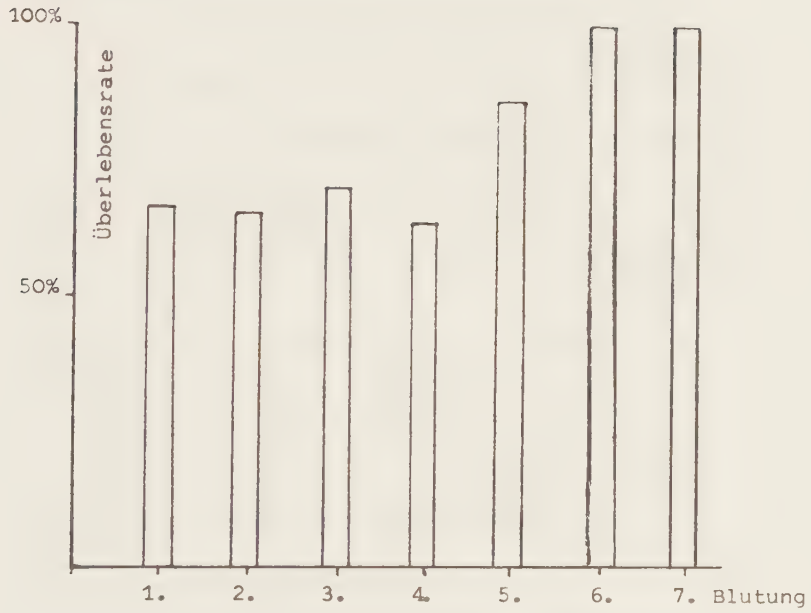

Abb. 5: Überlebensrate einer jeden einzelnen Blutung in Gruppe "A" (n = 86)

Bei dem Patientenkollektiv von 86 Erkrankten beträgt die Überlebensrate der 1. Blutung 67% (= 58 überlebende Patienten von 86), der 2. Blutung 66% (= 31 überlebende Patienten von 47), der 3. Blutung 70% (= 19 überlebende Patienten von 27), der 4. Blutung 64% (= 9 überlebende Patienten von 14), der 5. Blutung 86% (= 6 überlebende Patienten von 7), der 6. und 7. Blutung 100%. Hier überleben nach der 6. Blutung alle

4 Patienten. Davon haben 2 Patienten je ein Rezidiv, das von beiden Patienten überlebt wird.

6.1.4 Allgemeine Überlebensrate

Abb. 6 gibt die allgemeine Überlebensrate von Ösophagusvarizenblutungen in der Gruppe "A" wieder.

Für die graphische Darstellung der Überlebensrate von Ösophagusvarizenblutungen wurde zunächst das prozentuale Verhältnis von Patienten, die diese Blutung überlebten, errechnet. Dieses Verhältnis stellt die Überlebensrate der einzelnen Blutungen dar. Um eine Korrelation zwischen allen Blutungen untereinander zu erhalten, wurde die zunächst errechnete Verhältniszahl (die Überlebensrate der einzelnen Blutungen) in ein prozentuales Verhältnis zu der Überlebensrate der vorausgegangenen Blutung gesetzt.

Um zu vermeiden, daß die Patienten, die eine bestimmte Anzahl von Blutungen überlebten ohne dann weitere Rezidive zu erleiden, als Überlebende folgender Blutungen mitgerechnet werden, wurden diese Patienten nach ihrer letzten Blutung aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen und nur solche, die weitere Blutungen hatten, beeinflussen das weitere Bild der Darstellung.

In konkreten Zahlen ausgedrückt ergibt sich folgendes:

Das Patientenkollektiv besteht aus 86 Erkrankten. Diese Zahl wurde mit 100% festgelegt. 58 Patienten, das sind 67%, überlebten die 1. Blutung, 11 scheiden als "geheilt" aus der Betrachtung aus, da sie keine Rezidivblutung hatten.

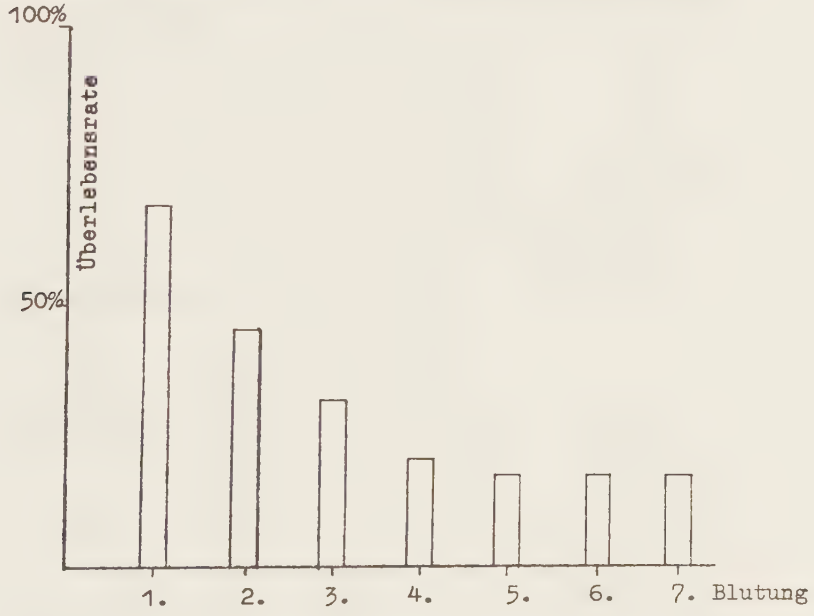

Abb. 6: Allgemeine Überlebensrate in der Gruppe "A" (n = 86)

Die verbleibenden 47 Patienten erleben eine 2. Blutung, wovon 31, das sind 66%, überleben. Diese Prozentzahl wurde ins Verhältnis gesetzt zu der Prozentzahl der Überlebenden der 1. Blutung.

So ergibt sich für die 2. Blutung eine Überlebensrate von 44%. Aus der weiteren Betrachtung scheiden nach der 2. Blutung 4 Patienten ohne weitere Rezidive aus. Von 27 Erkrankten mit erneuter Blutung überleben 19, das sind 70%. Wie oben wurde diese Prozentzahl ins Verhältnis zu der Überlebensrate der vorausgegangenen Blutung gesetzt. Die Überlebensrate der 3. Blutung ergibt demnach 31%.
Nach der 3. Blutung werden 5 Patienten ohne weitere Rezidive aus der Betrachtung ausgeschlossen. Von 14 Patienten mit Rezidiven überleben 4, das sind 64%. Diese Zahl ins Verhältnis gesetzt zu der Überlebensrate der vorausgegangenen Blutung ergibt für die 4. Blutung eine Überlebensrate von 20%. 2 Patienten haben keine weitere Blutung und kommen in der weiteren Betrachtung nicht mehr vor. 7 Patienten haben weitere Blutungen, 6 überleben, das sind 85%. Analog der Berechnung für die vorausgegangenen Blutungen ergibt die Überlebensrate der 5. Blutung 17%. 4 Patienten haben nach der 5. Blutung Rezidive, die 4 Patienten überleben alle, sodaß sich auch bei der 6. Blutung gegenüber der vorausgehenden die Überlebensrate von 17% nicht ändert. Die 4 überlebenden Patienten teilen sich in 2 Patienten, die als "geheilt" aus der Betrachtung ausscheiden und 2, die eine 7. Blutung überleben, ohne spätere Rezidive zu erleiden.
So ergibt sich auch bei der 7. Blutung gegenüber

den beiden vorherigen in der Überlebensrate von 17% keine Änderung.

6.2 Rezidive Gruppe "A"

6.2.1 Betrachtungen zur Rezidivhäufigkeit

Abb. 7 zeigt die prozentuale Aufteilung der Patienten, die nach einer definierten Blutung keine weiteren Rezidive mehr hatten.

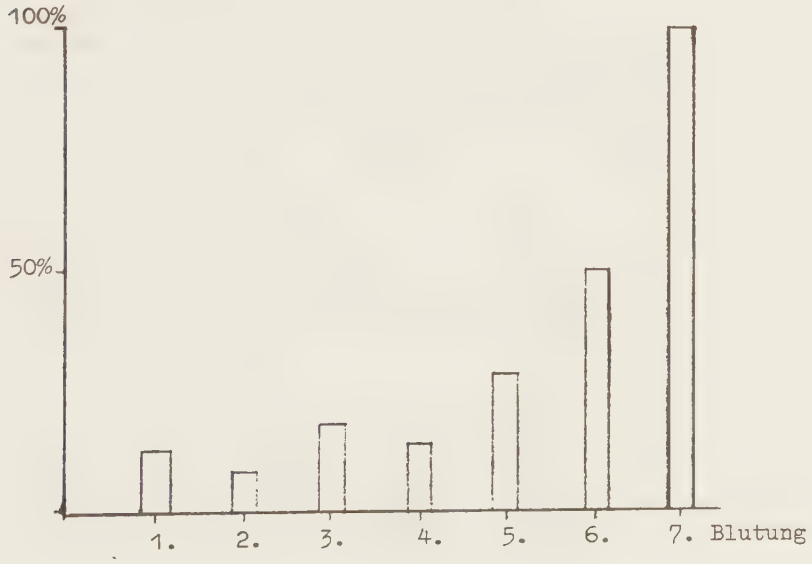

Abb. 7: Chancen eine Blutung ohne folgende Rezidive zu überleben: Gruppe "A" (n = 86)

Nach der 1. Blutung haben 13% = 11 von 86 Patienten keine weiteren Rezidive. Nach der 2. Blutung sind

es 8,5% = 4 von 47 Patienten, nach der 3. Blutung
18,5% = 5 von 27 Patienten, nach der 4. Blutung
14,2% = 2 von 14 Patienten, nach der 5. Blutung
28,5% = 2 von 7 Patienten, nach der 6. Blutung
50% = 2 von 4 Patienten und nach der 7. Blutung
100% = 2 von 2 Patienten, die keine weiteren Rezidive mehr hatten.

6.2.2 Dauer blutungsfreier Intervalle in der Gruppe "A"

Bei den Patienten der Gruppe "A" wurden maximal 7 Blutungen beobachtet. Dazwischen liegen 6 blutungsfreie Intervalle.

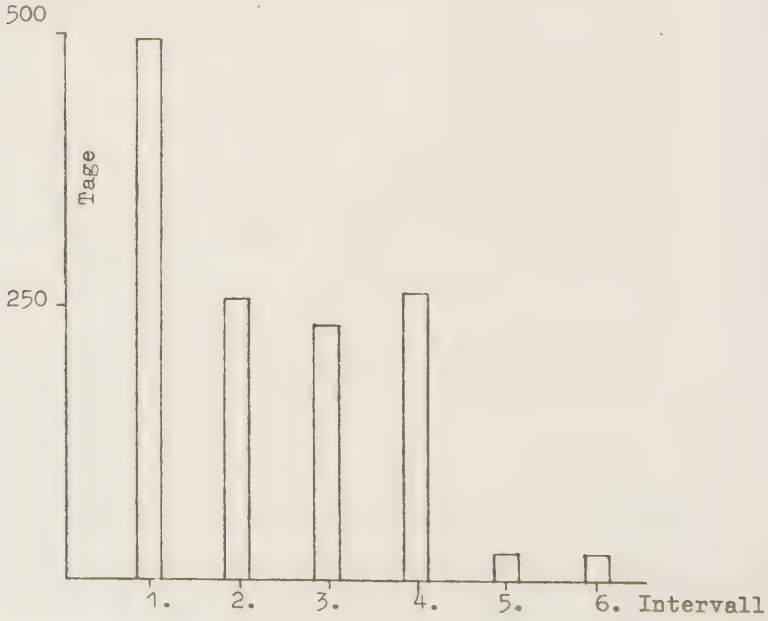

Abb. 8: Dauer blutungsfreier Intervalle in Gruppe "A" (n = 86)

Zu Vergleichszwecken wurden alle jeweils ersten bis sechsten blutungsfreien Intervalle der einzelnen Patienten zusammengezählt und daraus Durchschnitte errechnet, was die durchschnittlichen blutungsfreien Intervalle der gesamten Untersuchungsgruppe darstellt.
Die durchschnittliche Länge der blutungsfreien Intervalle beträgt für das

1. Intervall 498 Tage
2. Intervall 260 Tage
3. Intervall 233 Tage
4. Intervall 265 Tage
5. Intervall 24 Tage
6. Intervall 24 Tage.

6.3 Überlebenszeit von Beginn der letalen Blutung bis zum Exitus letalis in der Gruppe "A"

Im Verlauf ihrer Erkrankung sterben 58 Patienten an den Folgen ihrer Ösophagusvarizenblutungen.
Die Überlebenszeit nach Beginn der letalen Blutung ist in Zeitabschnitte von 1.) 0 - 7, 2.) 8 - 15, 3.) 16 - 30 und 4.) 31 - 60 Tagen eingeteilt.
Nach Ablauf des ersten Zeitabschnittes überleben 25 Patienten (= 43%), nach Ablauf des zweiten Zeitabschnittes überleben 11 Patienten (= 19%),

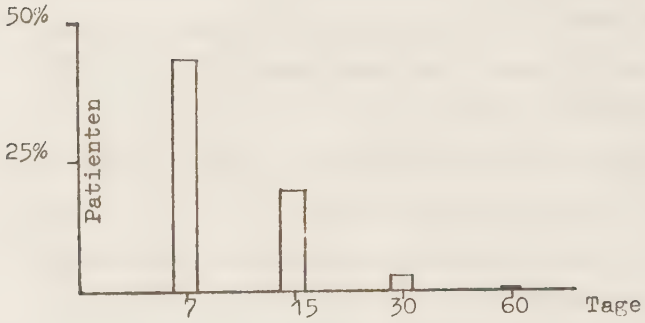

Abb. 9: Überlebenszeit von Beginn der letalen Blutung bis zum Exitus letalis in der Gruppe "A" (n = 58)

nach Ablauf des dritten Zeitabschnittes überleben 2 Patienten (= 3,5%) und nach Ablauf von 2 Monaten = vierter Zeitabschnitt sind alle Patienten der letalen Blutungskomplikation erlegen.

6.4 Schweregrad der Blutungen

Im Verlauf ihrer Erkrankung hatten alle 86 Patienten zusammengenommen 172 Blutungen. 82 Blutungen konnten anhand der Krankenblätter für die Aufstellung von Schweregraden ausgewertet werden. Der Schweregrad wurde gemessen an der Anzahl der maximal pro Tag infundierten Blutkonserven.

Die Einteilung des Schweregrades erfolgt in

a) schwer = 5 und mehr Blutkonserven pro Tag,

b) mittel = 3-4 Blutkonserven pro Tag,

c) leicht = 1-2 Blutkonserven pro Tag.

Weiterhin wurden die Blutungen dahin differenziert, ob sie tödlich oder nicht tödlich waren.

Die 82 erfaßten Blutungen teilen sich auf in:

a) 22 schwere Fälle,

b) 26 mittelschwere Fälle und

c) 34 leichte Fälle.

Diese Aufteilung der Blutungen zeigt das Verhältnis von schwer : mittel : leicht wie 1 : 1,2 : 1,5. Durch die weitere Differenzierung nach tödlichen und nicht tödlichen Blutungen teilen sich die 82 Fälle wie folgt auf:

a) bei 22 massiven Blutungen sind 16 tödlich und 6 nicht tödlich,

b) die 26 mittelschweren Blutungen teilen sich in 11 tödliche und 15 nicht tödliche auf,

c) bei 34 leichten Blutungen sind 10 tödlich und 24 nicht tödlich.

Setzt man die tödlichen und nicht tödlichen Blutungen in den einzelnen Schweregraden zueinander in ein Verhältnis, so verhalten sich die tödlichen zu den nicht tödlichen Blutungen

bei

a) den schweren Fällen wie 1 : 0,4,

b) den mittelschweren Blutungen wie 1 : 1,3 und

c) den leichten Blutungen wie 1 : 2,4.

Bei den tödlichen Blutungen ist das Verhältnis von schwerer zu mittelschwerer zu leichter Blutung wie 1 : 0,7 : 0,6.

Bei den nicht tödlichen Blutungen ist das gleiche Verhältnis der Schweregrade wie 1 : 2,5 : 4,0.

6.5. Todesursachen in der Gruppe "A"

In der untersuchten Patientengruppe "A" von 86 Patienten, starben an Ösophagusvarizenblutungen und ihren Folgekomplikationen 58 Patienten.

Die komplikationen der Grunderkrankung, die bei diesen Patienten letztendlich zum Tode führten, werden aufgeteilt in 3 Gruppen:

1.) Ösophagusvarizenblutung und als unmittelbare Folge der Blutungsschock mit Herzkreislaufversagen, hieran starben 40 Patienten (=69%),

2.) Coma hepaticum, an dem 7 Patienten (= 12%) starben und

3.) andere Todesursachen, an denen 11 Patienten (= 19%) starben.

6.6 Shuntoperationen

In der Gruppe "A" wurde bei 17 Patienten die Indikation zu einer Shuntoperation zur Druckentlastung des portalen Kreislaufs gestellt. Bei 16 Patienten entschloß man sich zu einem portocavalen End-zu-Seit-Shunt, einmal zur Durchführung eines splenorenalen Shunts. 9 dieser Patienten überlebten bis zum Abschluß der Untersuchungen; 2 dieser Patienten hatten jeweils noch eine Nachblutung. 8 Patienten starben schon während der Untersuchungen, wobei 4 dieser Patienten an der ersten Nachblutung nach Anlage des Shunts starben. Die anderen 4 verstorbenen Patienten teilen sich auf in 3 Patienten, die an einem Coma hepaticum starben und einem, der einer Bronchopneumonie erlag.
Durchschnittlich überlebten die shuntoperierten Patienten 1,5 Jahre die Shuntoperation.
Die Beobachtungszeit der Patienten, die nach Anlage des Shunts den Abschluß der Untersuchungen erlebten, beträgt im Mittel 2,8 Jahre, die der Patienten, die den Abschluß der Untersuchungen nicht erlebten, im Durchschnitt 27 Tage. Die kürzeste Überlebenszeit nach Anlage eines Shunts zur Entlastung des portalen Kreislaufs liegt bei 3 Tagen. Am längsten wurde das Schicksal eines Patienten verfolgt, dessen Shunt schon 1966 angelegt wurde. Die Beobachtungszeit betrug 11 Jahre.

6.7 Letalität in der Gruppe "B"

6.7.1 Aufteilung des Patientenkollektivs in Lebende und Verstorbene

Die 24 ausgewählten Patienten stellen die Gesamtheit der Kontrollgruppe dar, die wegen Ösophagusvarizenblutungen behandelt wurde. Analog zur Patientengruppe "A" wurde diese Zahl mit 100% festgelegt. In gleicher Weise wie Abb.3 zeigt Abb.10 den

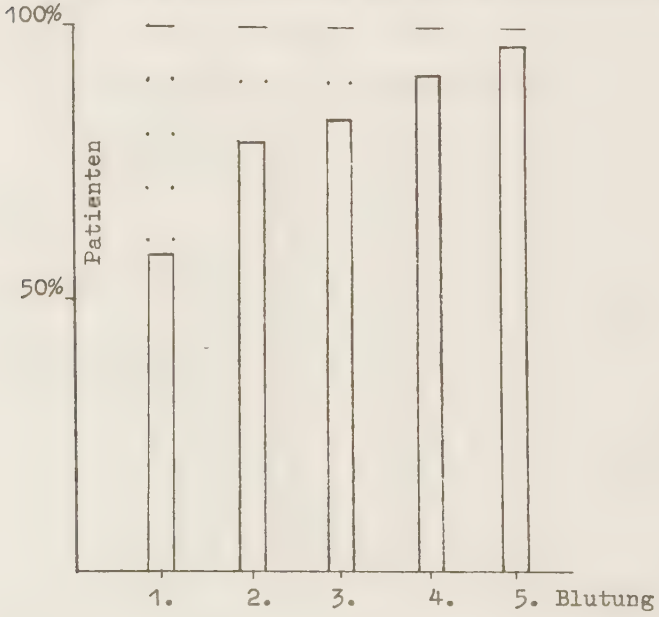

Abb. 10: Aufteilung des Patientenkollektivs in Lebende und Verstorbene in der Gruppe "B" (n = 24) Die Lebenden ergänzen sich zu 100 %.

prozentualen Anteil der Patienten aus der Kon-

trollgruppe "B", die im Verlauf ihrer Krankheit an einer bestimmten Blutung ad exitum kommen:

An den Folgen der ersten Blutung sind in der Kontrollgruppe 14 Patienten (= 58%) gestorben, nach der zweiten Blutung 19 Patienten (= 79%), nach der dritten 20 Patienten (= 83%), nach der vierten 22 Patienten (= 91%), nach der fünften Blutung waren 23 Patienten (= 96%) der Patienten der Kontrollgruppe an den Folgen ihres Blutungsleidens gestorben. Die Prozentzahlen der noch lebenden Patienten ergänzen sich jeweils zu 100 %.

6.7.2 Verteilung des Patientenkollektivs auf die einzelnen Blutungen

Abb. 11 beschreibt die Verteilung der Patienten auf die einzelnen Blutungen: 24 Patienten (= 100%) erleben eine 1., 9 Patienten (= 37%) eine 2., 4 Patienten (= 17%) eine 3., 3 Patienten (= 12,5%) eine 4. und 1 Patient (= 4%) eine 5. Blutung.

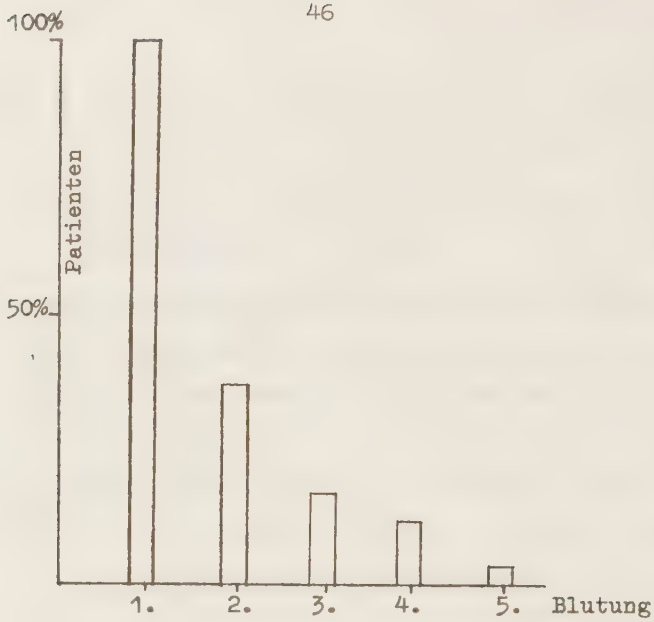

Abb. 11: Verteilung der Kontrollgruppe "B" auf die einzelnen Blutungen (n = 24)

6.7.3 Überlebensrate einer jeden einzelnen Blutung in der Gruppe "B"

Abb. 12 beschreibt bei der Kontrollgruppe die Überlebensrate einer jeden einzelnen Ösophagusvarizenblutung.

Die Überlebensrate einer jeden einzelnen, für sich isoliert betrachteten Blutung errechnet sich analog zur Patientengruppe "A", aus dem Verhältnis der Patienten, die eine bestimmte Blutung durchmachen zu den Patienten, die dieser Blutung erliegen.

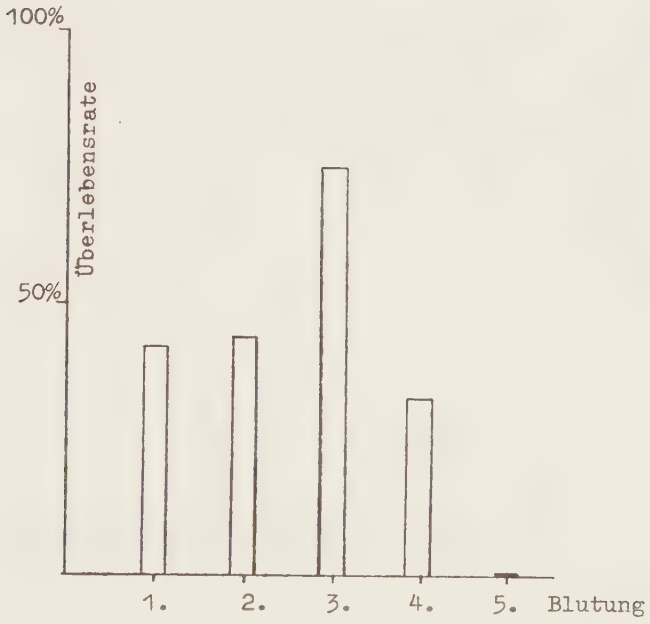

Abb. 12: Überlebensrate einer jeden einzelnen Blutung in der Gruppe "B" (n = 24)

Bei 24 Erkrankten beträgt die Überlebensrate der 1. Blutung 42% (=10 von 24 Patienten), der 2. Blutung 44% (= 4 von 9 Patienten), der 3. Blutung 75% (= 3 von 4 Patienten), der 4. Blutung 33,3% (= 1 von 3 Patienten), der 5. Blutung 0%.

6.7.4 Allgemeine Überlebensrate in der Gruppe "B"

Abb. 13 zeigt bei der Kontrollgruppe die allgemeine Überlebensrate von Ösophagusvarizenblutungen. Um diese Darstellung zu erreichen, wird ebenso verfahren wie bei der Gruppe "A".

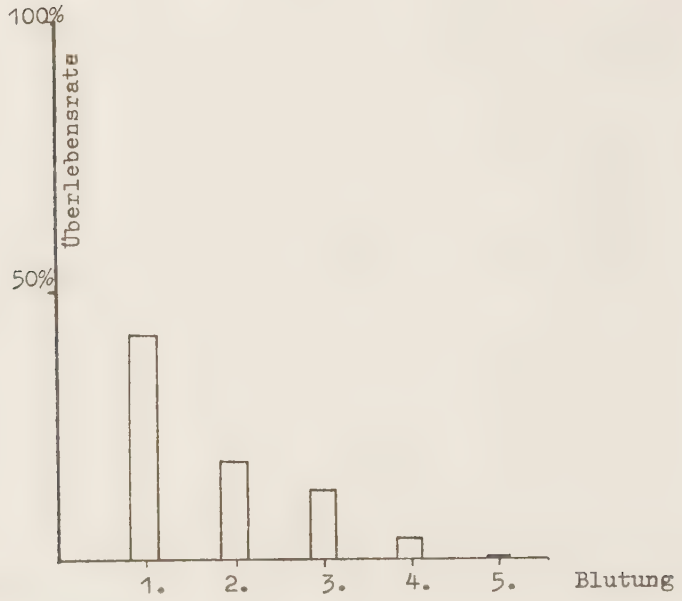

Abb. 13: Allgemeine Überlebensrate in der Gruppe "B" (n = 24)

Es wird für die Darstellung der allgemeinen Überlebensrate von Ösophagusvarizenblutungen zunächst das prozentuale Verhältnis von Patienten, die eine definierte Blutung hatten zu Patienten, die diese Blutung nicht überlebten, errechnet. Dieses Verhältnis stellt die Überlebensrate der einzelnen Blutung dar. Um eine Korrelation aller Blutungen untereinander zu erhalten, wurde die zunächst errechnete Verhältniszahl (Überlebensrate einer einzelnen Blutung) in ein prozentuales Verhältnis zur Überlebensrate der vorausgegangenen Blutung gesetzt.

Um zu vermeiden, daß Patienten, die eine bestimmte Anzahl von Blutungen überleben, ohne dann weitere Rezidive zu haben, als "Überlebende" folgender Blutungen mitgerechnet werden, werden diese nach ihrer letzten Blutung aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen, und nur solche, die weitere Blutungen hatten, beeinflussen das weitere Bild der Darstellung.

Konkrete Zahlen ergeben folgendes Bild:
Es sind 24 Patienten in der Kontrollgruppe, das sind 100%. 10 Patienten überleben die 1. Blutung, das sind 42%. 1 Patient scheidet aus der Betrachtung aus, da er keine Rezidive mehr hat. Die verbleibenden 9 Patienten erleben eine 2. Blutung, wovon 3 überleben, das sind 33%. Diese Prozentzahl wurde in ein Verhältnis gesetzt zu der Überlebensrate der vorausgegangenen Blutung. Es ergibt sich so für die 2. Blutung eine Überlebensrate von 18,4%. Bei gleichem Rechenverfahren erhält man für die 3. Blutung eine Überlebensrate von 13,5%, für die 4. Blutung eine Überlebensrate von 4,5% und für die 5. Blutung 0%.

6.8 Rezidive in Gruppe "B"

6.8.1 Betrachtungen zur Rezidivhäufigkeit

Von 24 Patienten der Kontrollgruppe "B" bleibt nach der ersten Ösophagusvarizenblutung einer rezidivfrei. Dies entspricht einem Anteil von 4,2%. Jener überlebt als einziger den Untersuchungszeitraum der Kontrollgruppe vom 1.1.67 bis 11.5.77. Alle anderen Patienten erleiden eines oder mehrere - bis zu 4 - Rezidive, die alle letztendlich letal verlaufen.
Der Anteil der rezidivfrei überlebenden Patienten bleibt bei den Blutungen 2 - 5 jeweils 0%.

6.8.2 Dauer blutungsfreier Intervalle

Bei den Patienten der Kontrollgruppe "B" werden maximal 5 Blutungen beobachtet. Dazwischen liegen 4 blutungsfreie Intervalle.
Zu Vergleichszwecken werden alle jeweils ersten bis vierten blutungsfreien Intervalle der einzelnen Patienten zusammengezählt und daraus Durchschnitte errechnet, was die durchschnittlichen blutungsfreien Intervalle der ganzen Kontrollgruppe darstellt.

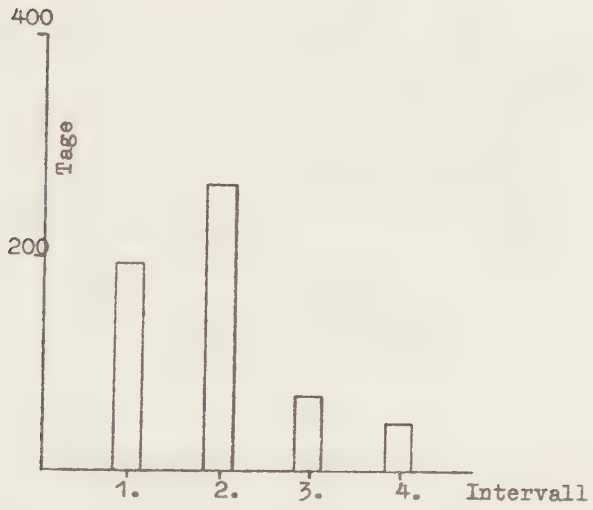

Abb. 14: Dauer blutungsfreier Intervalle in der Gruppe "B" (n = 24)

Die durchschnittliche Länge der blutungsfreien Intervalle in der Gruppe "B" beträgt für das

1. Intervall 237 Tage
2. Intervall 330 Tage
3. Intervall 91 Tage
4. Intervall 58 Tage.

6.9 Überlebenszeit vom Beginn der letalen Blutung bis zum Exitus letalis in der Gruppe "B"

Im Verlauf ihrer Erkrankung sterben 24 Patienten an den Folgen ihrer Ösophagusvarizenblutungen.

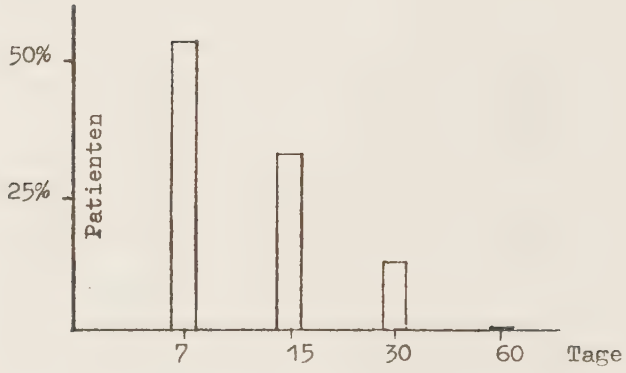

Abb. 15: Überlebenszeit von Beginn der letalen Blutung bis zum Exitus letalis in der Gruppe "B" (n = 23)

Die Überlebenszeit nach Beginn der letalen Blutung ist in Zeitabschnitte von 1.) 0 - 7, 2.) 8 - 15, 3.) 16 - 30 und 4.) 31 - 60 Tagen eingeteilt.
Nach Ablauf des ersten Zeitabschnittes überleben 13 Patienten (= 56%), nach Ablauf des zweiten Zeitabschnittes 8 Patienten (= 35%), nach Ablauf des dritten Zeitabschnittes 3 Patienten (= 13%) und nach Ablauf von 2 Monaten = vierter Zeitabschnitt sind alle Patienten an den Folgen der letalen Blutungskomplikation verstorben.

6.10 Schweregrad der Blutungen in Gruppe "B"

Im Verlauf der Erkrankung hatten alle Patienten zusammengenommen 42 Blutungen. Eine geringe Zahl

von 8 Blutungen konnte anhand der Krankenblätter für die Aufstellung von Schweregraden ausgewertet werden. Der Schweregrad wurde gemessen an der Anzahl der maximal pro Tag infundierten Blutkonserven.

Die Einteilung der Schweregrade erfolgt in

a) schwer = 5 und mehr Blutkonserven pro Tag

b) mittel = 3 - 4 Blutkonserven pro Tag

c) leicht = 0 - 2 Blutkonserven pro Tag.

Weiterhin wurden die Blutungen dahin differenziert, ob sie tödlich oder nicht tödlich waren.

Die 8 erfaßten Blutungen teilen sich auf in

a) 1 schwerer Fall

b) 5 mittelschwere Fälle

c) 2 leichte Fälle.

Diese Aufteilung der Blutungen zeigt das Verhältnis von schwer : mittel : leicht wie

1 : 5 : 2.

Durch die weitere Differenzierung nach tödlichen und nicht tödlichen Blutungen teilen sich die 8 Fälle wie folgt auf:

a) der einzige Fall mit einer schweren Blutung verlief letal,

b) die 5 Fälle mittelschwerer Blutungen teilen sich auf in 3 tödliche und 2 nicht tödliche,

c) die 2 Fälle mit leichten Blutungen verliefen beide letal.

Eine weitere Differenzierung der Blutungen analog zu 5.4 kann aufgrund der kleinen Anzahl der Fälle nicht durchgeführt werden.

6.11 Todesursachen in der Gruppe "B"

In der untersuchten Patientengruppe "B" sterben an Ösophagusvarizenblutungen und ihren Folgekomplikationen 23 von 24 Patienten.
Die Komplikationen der Grunderkrankung, die bei diesen Patienten letztendlich zum Tode führten, werden aufgeteilt in 3 Gruppen:

1.) Ösophagusvarizenblutung und als unmittelbare Folge der Blutungsschock mit Herzkreislaufversagen; hieran starben 15 Patienten (= 65%).
2.) Coma hepaticum, an dem 5 Patienten (= 21%) starben.
3.) Andere Todesursachen, an denen 3 Patienten (= 14%) starben.

Als andere Todesursachen sind Bronchopneumonie, dekompensiertes Cor pulmonale und postoperative Komplikationen anzusehen.

7. Diskussion

Zum Zeitpunkt der ersten stationären Aufnahme wegen Ösophagusvarizenblutung betrug in der Gruppe "A" das durchschnittliche Alter der Patienten 51,3 ± 13,7 Jahre. Der jüngste Patient erlitt schon mit 8 Jahren seine erste Varizenblutung. Beim ältesten Patienten trat dieses Ereignis erst mit 77 Jahren ein.
Zum Zeitpunkt der ersten Blutung lag das Durchschnittsalter der Patientengruppe "B" mit 57,9 Jahren um 6 1/2 Jahre höher als bei der Patientengruppe "A". Die durchschnittliche Abweichung vom Mittelwert mit ± 12,3 Jahren zeigt eine geringfügig größere Zentrierung des Patientenalters in Gruppe "B".
In der Kontrollgruppe "B" betrug das Alter des jüngsten Patienten 30 Jahre, das des ältesten Patienten 85 Jahre.
Abb. 16 stellt dar, wieviele Patienten der beiden untersuchten Gruppen anteilig in die einzelnen Altersstufen fallen. Beide Kurven zeigen einen konstanten Anstieg, "A" bis auf 55 Jahre und "B" bis auf 65 Jahre und danach einen rascher abfallenden Verlauf.

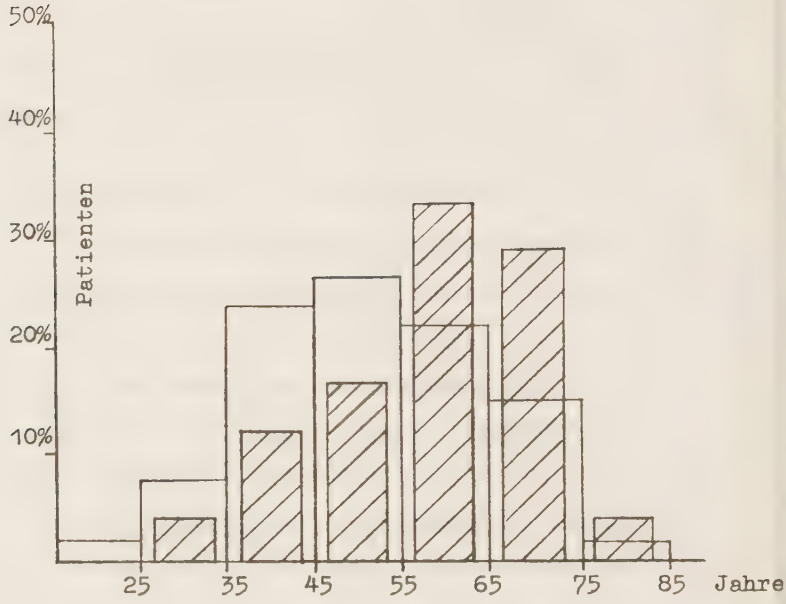

Abb. 16: Prozentuale Altersverteilung in den Patientengruppen "A" + "B" "A" "B"

Die größte Häufung der Patienten der Gruppe "A" liegt zum Zeitpunkt der ersten Ösophagusvarizenblutung bei einem Alter zwischen 45 und 55 Jahren (27%). 72% der Patienten fallen in die drei Altersgruppen zwischen 35 und 65 Jahre mit annähernd gleicher Verteilung auf die Altersgruppen von 35 bis 45 und 55 bis 65 Jahren.

Etwa 90% der Varizenbluter sind älter als 35 Jahre,

was beinhaltet, daß für die Ösophagusvarizenblutung ein Prädestinationsalter vorhanden ist, das jenseits des 35. Lebensjahres liegt.

Die Abbildungen 17a und 17b zeigen, wieviele Patienten nach den einzelnen Blutungen verstorben sind.

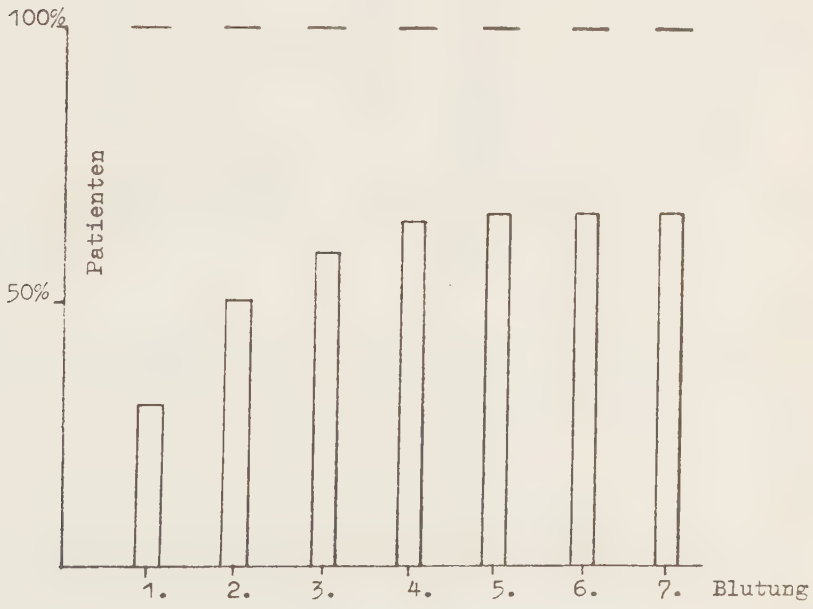

Abb. 17a: Aufteilung des Patientenkollektivs der Gruppe "A" in Lebende und Verstorbene (n = 86)

Die jeweils noch lebenden Patienten ergänzen sich zu 100%.

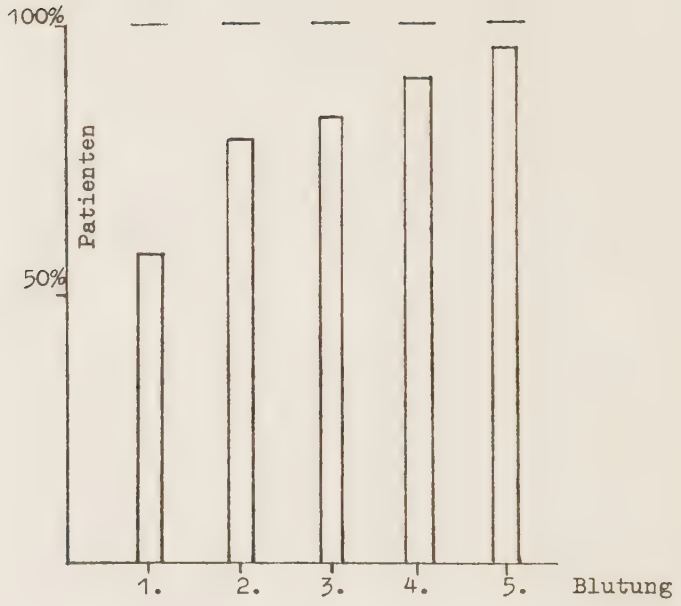

Abb. 17b: Aufteilung des Patientenkollektivs der Gruppe "B" in Lebende und Verstorbene (n = 24)

Im Falle der Gruppe "A" sowie auch in Gruppe "B" verläuft die Kurve ansteigend, wobei in Gruppe "A" der Anstieg immer flacher wird. Bei der Gruppe "B" zeigt die Kurve eher das Bild einer geraden Linie mit konstanter Steigung. Dabei entsteht der Eindruck, daß bei der Gruppe "A" die Letalitätsrate mit ansteigender Anzahl durchgemachter Blutungen

zu fallen scheint. (S. auch Letalitätsrate einer jeden einzelnen Blutung).

Die bei der Untersuchung ermittelten Zahlen zeigen deutlich, daß die Letalität bei der ersten Blutung in der Gruppe "B" wesentlich höher, fast doppelt so hoch (58,3%) ist als in der Gruppe "A" (32%). Auch bei den folgenden Blutungen zeigen sich in der Gruppe "A" wesentlich bessere Bedingungen als in der Kontrollgruppe. Während hier schon bei der 2. Blutung fast 80% der Patienten verstorben sind, versterben dort 51%. Kraß wird der Unterschied nach einer größeren Anzahl von Blutungen. Nach der 5. Blutung sind in der Kontrollgruppe fast alle Patienten gestorben (96%). In der Gruppe "A" sind es 67%. Dabei folgen hier noch Fälle einer 6. und 7. Blutung, die aber bei keinem der Patienten letal endet, sodaß bei sieben beobachteten Blutungen von allen 86 Patienten 67% verstorben sind. Diese Zahl wird schon nach der 2. Blutung von der Patientengruppe "B" überschritten, bei der schon nach der 2. Blutung 79% ad exitum gekommen sind.

Im Vergleich der Patientengruppen "A" und "B" bezüglich der Verteilung der Patienten auf die einzelnen Blutungen ergeben sich einige Unterschiede, die auf die Therapie vor und nach Einrichtung einer Intensivstation in der Inneren

Abteilung der Universitätsklinik Würzburg zurückzuführen sind.

Der Anteil der Patienten der Gruppe "A", die Rezidive aufweisen, ist stets größer als der in Gruppe "B", bei der sich alle Patienten auf maximal fünf Blutungen aufteilen. Im untersuchten Patientenkollektiv "A" treten maximal sieben Blutungen auf.

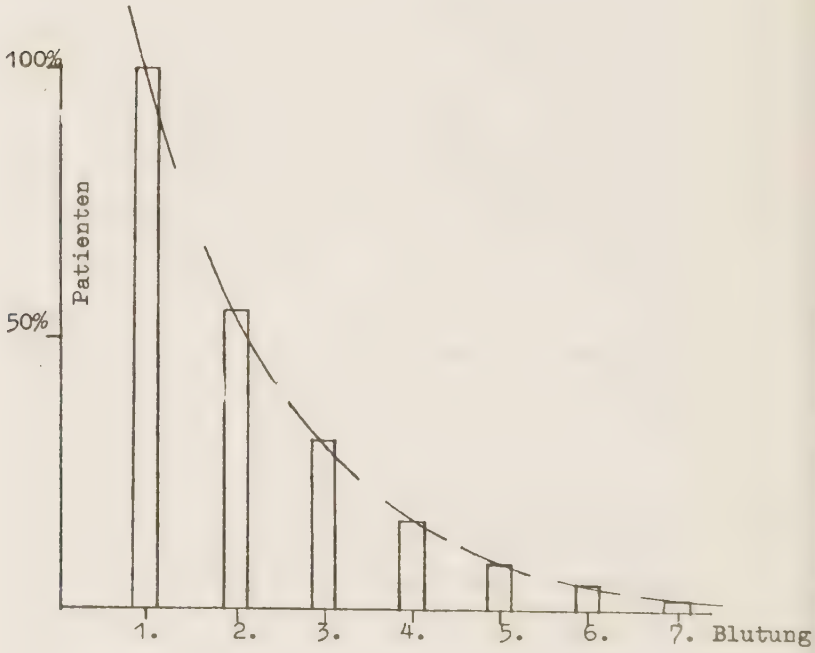

Abb. 18a: Verteilung des Patientenkollektivs der Gruppe "A" auf die einzelnen Blutungen (n = 86)

Durch die abgehandelte intensive Therapie wird mehr Patienten der Gruppe "A" über das lebensbedrohliche Stadium der akuten Ösophagusvarizenblutung hinweggeholfen.

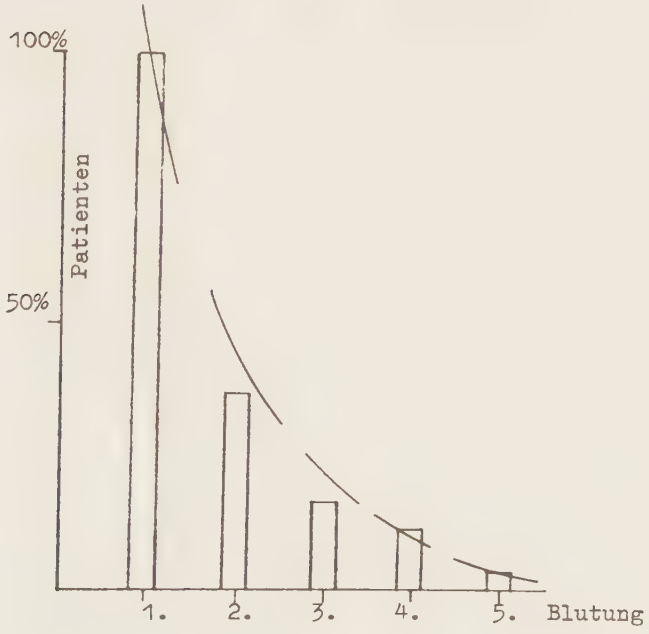

Abb. 18b: Verteilung des Patientenkollektivs der Gruppe "B" auf die einzelnen Blutungen (n = 24)

Diese stellen wiederum potentielle Bluter dar, die zum größten Teil weitere Blutungen erleben. Hieraus erklärt sich auch die größere Anzahl von Blutungen, die in der Gruppe "A" auftreten.

Vergleichende Angaben in der Literatur lassen erkennen, daß die Ösophagusvarizenblutung vorwiegend pessimistisch betrachtet wird. In der Literatur werden die Letalitätsquoten für die erste Hospitalisation aufgrund einer Ösophagusvarizenblutung mit 28 - 88% angegeben (6, 19, 24, 27, 28, 30, 33, 34). Die extrem niedrige Letalitätsquote von 28% wurde erreicht durch kombinierte konservative internistische und chirurgische Behandlung (28), wohingegen die extrem hohe Letalitätsrate von 88% bei allein konservativen Maßnahmen zustande kam (24). Die meisten Autoren geben die Letalitätsrate von 50% für die erste Blutungskomplikation an. Auch Eßer und Gütgemann (12) geben diese Zahl als Letalitätsquote für die erste Blutung an, machen aber die Feststellung, daß bei Überleben der ersten Blutung die Prognose der folgenden Ösophagusvarizenblutungen sich nicht wesentlich, wohl aber doch bessert. Ebenfalls Epple (11) beobachtete, daß die Überlebenschancen mit steigender Blutungszahl eher besser, keinesfalls aber schlechter werden. Diese Beobachtung konnte auch bei Gruppe "A" bestätigt werden. Dabei zeigt die Überlebensrate einer jeden einzelnen Blutung mit steigender Rangzahl deutlich steigende Tendenz, sodaß die Aussage gerechtfertigt erscheint, daß Blutungen einer

höheren Rangzahl mehr Überlebenswahrscheinlichkeit bieten als solche niedriger Rangzahl.

Bei der Gruppe "A" steigt die Überlebenschance im gleichen Maße an, wie von Eßer und Gütgemann (12) beschrieben.

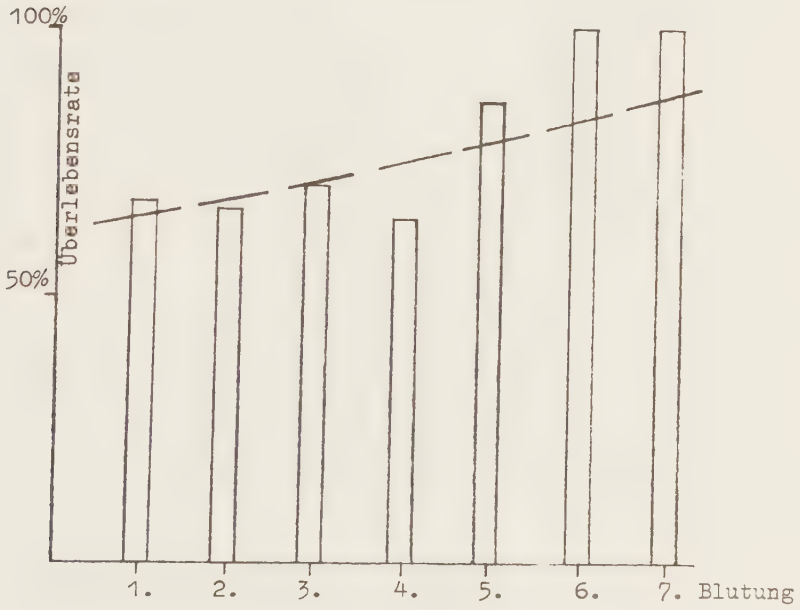

Abb. 19a: Überlebensrate einer jeden einzelnen Blutung in der Gruppe "A" (n = 86)

Die Überlebensrate der ersten Blutung erreicht bei der Gruppe "A" 65%, die der vierten 75%, die der siebten Blutung 87%.

In der Gruppe "B" läßt sich gegenüber der Gruppe "A" ein deutlicher Unterschied erkennen. Dort fällt die Überlebensquote einer jeden einzelnen Blutung mit steigender Blutungszahl stark ab.

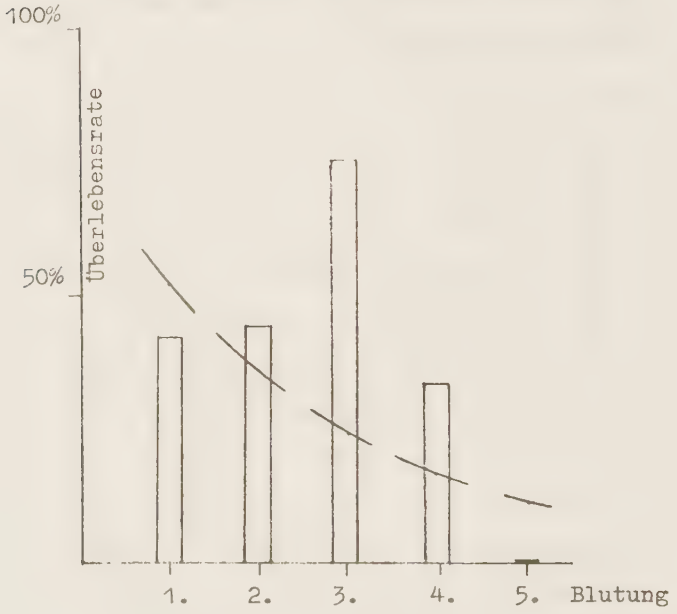

Abb. 19b; Überlebensrate einer jeden einzelnen Blutung in der Gruppe "B" (n = 24)

Schon die Überlebensquote der ersten Blutung ist mit 52% niedriger als in der Gruppe "A". Die Überlebensrate fällt in der Gruppe "B" über 36% in der 2. Blutung, 24,5% in der 3., 16% in der 4., auf 11% in der 5. Blutung (Statistische Erwartungswerte: Vgl. Anhang S. 91). Dem gegenüber steht mit steigender Blutungszahl ein Anstieg der Überlebensrate

in Gruppe "A".

Im Gegensatz zur Überlebensrate einer jeden einzelnen Blutung stellt die allgemeine Überlebensrate eine Korrelation zur Gesamtheit der Erkrankten der untersuchten Patientengruppen her. Aus ihr wird ersichtlich, wie hoch die Überlebensrate im prozentualen Verhältnis zur Gesamtheit der untersuchten Patientengruppe nach einer durchgemachten Blutung ist, unter Berücksichtigung, daß Patienten, die nach einer Blutung rezidivfrei bleiben, nicht mehr zu den Überlebenden der folgenden Blutungen gezählt werden.
Die allgemeinen Überlebensraten beider untersuchten Patientengruppen "A" und "B" unterscheiden sich stark voneinander. Der Unterschied wird umso größer, je höher die Rangzahl der Blutungen ist.
In der Gruppe "A" beträgt die Überlebensrate der ersten bis siebten Blutung:
67%, 44%, 31%, 20%, 17%, 17%, 17%,
in der Gruppe "B" beträgt die Überlebensrate der ersten bis fünften Blutung:
41%, 18%, 13%, 4,5%, 0%.
Eine genauere Darstellung der Überlebensrate und eine bessere Vergleichsmöglichkeit ergibt sich nach Anwendung des erwähnten statistischen Rechenverfahrens (Vgl. Anhang).

Demnach zeigt die Überlebensrate in der Gruppe "A" für die erste bis siebte Blutung folgende Erwartungswerte:
65,5%, 45,2%, 31,2%, 21,6%, 14,8%, 10,3%, 7,1%,
für die Blutungen eins bis fünf in der Gruppe "B":
40,5%, 19,1%, 9,2%, 4,2%, 2,0%.

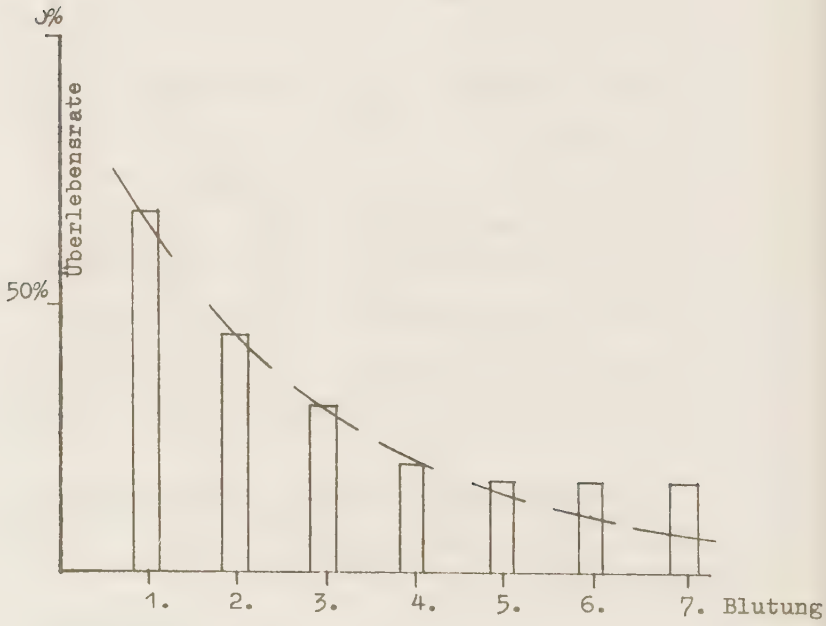

Abb. 20a: Allgemeine Überlebensrate in der Gruppe "A" (n = 86)

Mit der Einführung der abgehandelten Therapie im Jahre 1970 in die Innere Abteilung der Universitäts-Klinik Würzburg und der notfallmäßigen Behandlung

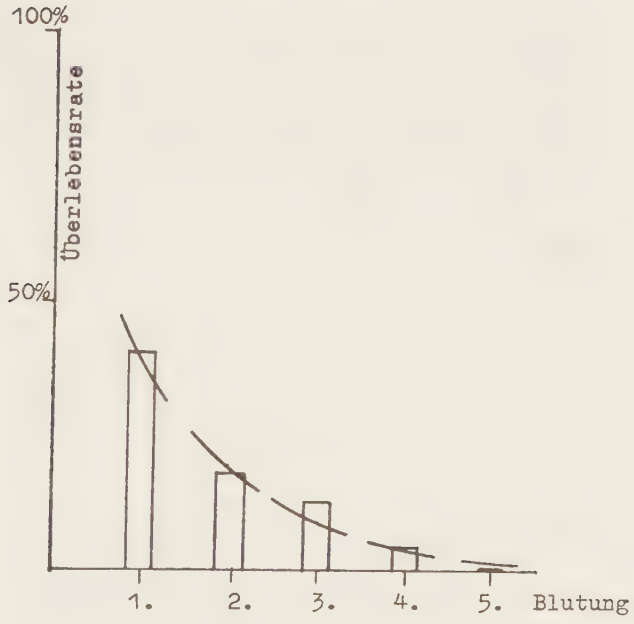

Abb. 20b: Allgemeine Überlebensrate in der Gruppe "B" (n = 24)

der akuten Ösophagusvarizenblutung in einer internistischen Intensivstation konnte die Überlebensrate der akuten Blutung aus rupturierten Ösophagusvarizen entscheidend angehoben werden. Im einzelnen konnte die Überlebensrate der 1. Blutung um 1/3, der 2. Blutung um mehr als das Doppelte, der 3. Blutung um mehr als das 3-fache, der 4. Blutung um das 5-fache und der 5. Blutung um mehr als das 7-fache erhöht werden.

Übereinstimmend mit den Angaben anderer Autoren (31) treten die meisten Todesfälle innerhalb der ersten Woche nach Beginn der letalen Blutungskomplikationen ein.

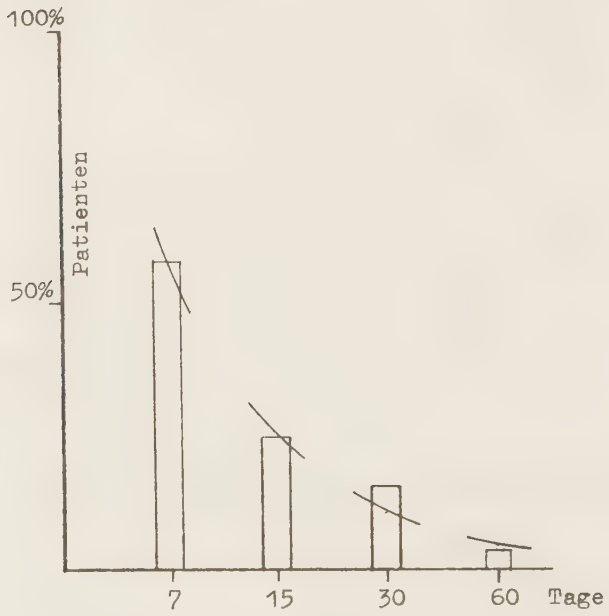

Abb. 21 a: Anzahl der Todesfälle in Gruppe "A" in Abhängigkeit der Zeit nach Beginn der letalen Blutungskomplikation (n = 58)

In der Gruppe "A" sterben nach Beginn der letalen Blutungskomplikation innerhalb der ersten Woche 33 von 58 Patienten (= 57 %), innerhalb der

folgenden Woche 14 von 58 Patienten (= 24 %), innerhalb der darauffolgenden 2 Wochen 9 von 58 Patienten (= 15,5 %) und innerhalb der darauffolgenden 4 Wochen 2 von 58 Patienten (= 3,5 %).

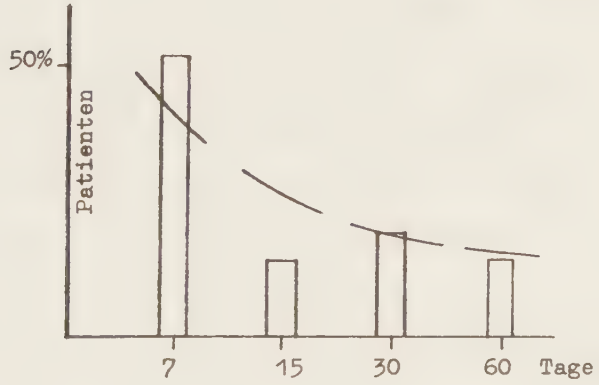

Abb. 21 b: Anzahl der Todesfälle in Gruppe "B" in Abhängigkeit der Zeit nach Beginn der letalen Blutungskomplikation (n = 23)

In der Gruppe "B" sterben nach Beginn der letalen Blutungskomplikation innerhalb der ersten Woche 11 von 23 Patienten (= 52 %), innerhalb der darauffolgenden Woche 3 von 23 Patienten (= 14 %), innerhalb der darauffolgenden 2 Wochen 4 von 23 Patienten (= 19 %), innerhalb der darauffolgenden 4 Wochen 3 von 23 Patienten (= 14 %).

Es zeigt sich auch, daß sogar ausgehend vom Zeitpunkt der ersten Blutungskomplikation die meisten Patienten der untersuchten Patientengruppen im Zeitraum der ersten Woche nach der Blutung ad exitum kommen.
Von der Gesamtheit der Patienten, die an einer Blutungskomplikation sterben, kommen innerhalb des ersten halben Jahres in der Gruppe "B" 61 %, in der Gruppe "A" 64 % ad exitum; nach Abschluß eines Jahres sind es in der Gruppe "B" 69 %, in der Gruppe "A" 76 %.

Ausgehend von dem Gesamtkollektiv beider Patientengruppen, d.h. von allen Patienten, die geblutet haben, sind in der Gruppe "A" nach einem halben Jahr 47 %, in der Gruppe "B" 58 % der Patienten verstorben; nach Ablauf eines Jahres sind es bei der Gruppe "A" 57 %, bei der Gruppe "B" 66 % der Patienten, die an den Blutungskomplikationen sterben. Dieser Sachverhalt bestätigt die Beobachtung von Schimmelpfennig et al (31), die fanden, daß nach einem halben Jahr bzw. einem Jahr über 3/4 aller Verstorbenen bzw. etwa die Hälfte aller Varizenbluter ad exitum gekommen waren.

Auch nach dem eingangs beschriebenen Vorgehen bei der Behandlung der akuten Ösophagusvarizenblutung kann in Gruppe "A", sowie auch bei anderen Autoren beschrieben, deutlich hervorgehoben werden, daß der größte Anteil der Patienten, fast ein Drittel, 32 %, an der ersten Blutungskomplikation stirbt (12). Vor Einrichtung einer internistischen Intensivstation lag die Letalität der ersten Blutung noch bei 58 %. Ein guter Erfolg ist auch gegenüber den Beobachtungen anderer Autoren zu verzeichnen, die von einer Letalitätsquote von 50 % (31) und mehr berichten (6, 12, 33). Schimmelpfennig et al (31) schreiben, daß 50 % der Patienten bei der ersten Blutung ad exitum kommen und 50 % Rezidive aufzuweisen haben. Dieses legt den Schluß nahe, daß die Anzahl der Patienten, die die erste Blutung ohne weitere Rezidive zu haben, überstehen, verschwindend gering ist. Diese Beobachtung läßt sich durch die Kontrollgruppe "B" bestätigen. Bei 58 % Letalität und 37,5 % Rezidivhäufigkeit lassen sich nur ca. 4 % der Patienten der Kontrollgruppe ableiten, die die erste Blutung ohne weitere Rezidive zu haben, überleben.

In dem beobachteten Patientenkollektiv "A" liegt die Letalität der ersten Blutung bei 32,5 %, die Rezidivhäufigkeit bei 54,5 %. Die sich ergebende Differenz von 13 % stellt die Anzahl der Patienten des untersuchten Krankengutes dar, die nach der ersten Ösophagusvarizenblutung keine weiteren Rezidive hatte.

Das prozentuale Verhältnis der Patienten der Gruppe "A", die die jeweilige erste bis siebte Blutung ohne weitere Rezidive überlebten, schwankt beträchtlich, wenngleich schon beim Betrachten der Abb. 7 die Tendenz zu erkennen ist, daß mit Blutungen höherer Rangzahl auch die Chancen steigen, die jeweilige Blutung ohne folgende Rezidive zu überleben.

Durch das erwähnte statistische Rechenverfahren konnten folgende Erwartungswerte ermittelt werden, wie sie in Abb. 22 angegeben sind.

Hier läßt sich sehr eindrucksvoll zeigen, daß die Chance, die erste Blutung ohne folgende Rezidive zu überstehen, bei 10,4 % liegt. Diese Chance nimmt mit steigender Rangzahl der Blutungen stetig zu. Sie ist bei der vierten Blutung (24,8 %) mehr als doppelt so hoch wie bei der ersten und bei der siebten Blutung mehr als 5 1/2 mal so groß (59 %).

Eine entsprechende Untersuchung der Gruppe "B" zum direkten Vergleich mit der Gruppe "A" konnte nicht durgeführt werden. In der Gruppe "B" überlebte nur ein einziger Patient die erste Blutung rezidivfrei (= 4 %). Alle folgenden Blutungen verliefen letal oder es folgten Rezidive, die letztendlich ebenfalls zum Tode führten.

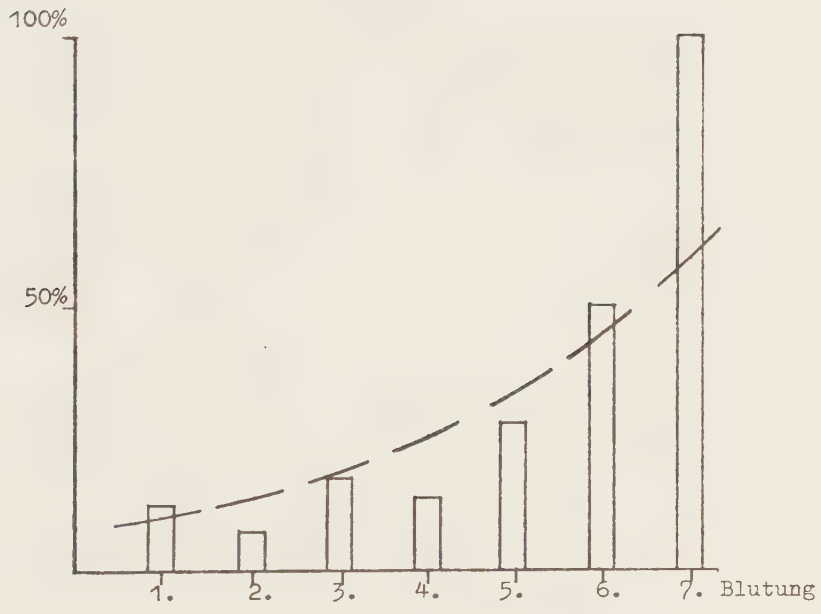

Abb. 22: Chancen, eine Blutung ohne folgende Rezidive zu überleben (Gruppe "A" n = 86)

Übereinstimmend mit Schimmelpfennig et al (31) kann festgestellt werden, daß der zeitliche Abstand zwischen zwei Blutungen mit steigender Rangzahl der Blutungen abnimmt. Dieses läßt sich durch die untersuchte Gruppe "A" sowohl als auch durch die Kontrollgruppe "B" bestätigen.

Schimmelpfennig et al (31) konnten zeigen, daß zwischen der ersten und zweiten Blutung ein durchschnittlicher Abstand von 532 Tagen liegt. Die Dauer der weiteren blutungsfreien Intervalle betragen hier für das 2. Intervall 461 Tage, für das 3. Intervall 58 Tage und für das 4. und 5. Intervall 27 Tage.

Wenn auch, vermutlich aufgrund der vom Mittelwert z.T. beträchtlich abweichenden Meßpunkte, die Länge der blutungsfreien Intervalle der beiden untersuchten Patientengruppen nicht ständig kleiner wird, so ist doch eine deutliche Tendenz zur Verkürzung der blutungsfreien Intervalle bei steigender Anzahl der Blutungen zu erkennen (vgl. Abb. 8 und 14).
In der Gruppe "B" traten maximal 5 Blutungen auf. Die durchschnittliche Länge der 4 blutungsfreien Intervalle beträgt für das erste Intervall 237 Tage, das 2. Intervall 330 Tage, das 3. Intervall 91 Tage und das 4. Intervall 58 Tage.
In der Gruppe "A" wurden maximal 7 Blutungen beobachtet. Die Länge der blutungsfreien Intervalle beträgt für das erste Intervall 498 Tage, das 2. Intervall 260 Tage, das 3. Intervall 233 Tage, das 4. Intervall 265 Tage, das 5. Intervall 24 Tage und das 6. Intervall ebenfalls 24 Tage.

Im Bestreben eine möglichst einfache und möglichst genaue Beziehung zwischen blutungsfreien Intervallen und ihrer Dauer herzustellen, konnten mit Hilfe des erwähnten statistischen Rechenverfahrens Erwartungswerte für die Dauer der Intervalle gefunden werden. Sie erlauben auch einen leichteren Vergleich der beiden Patientengruppen "A" und "B".

Für die Gruppe "A" und "B" ergeben sich folgende Erwartungswerte für die rezidivfreien Intervalle:

Intervall	1	2	3	4	5	6
Gruppe "A"	180	129	86	65	47	33
Gruppe "B"	123	113	105	96	-	-

Die Gegenüberstellung beider Patientengruppen zeigt für die Gruppe "A" eine deutliche Längenzunahme der ersten beiden rezidivfreien Intervalle gegenüber der Gruppe "B". Das erste Intervall ist etwa um 1/2 länger als das entsprechende der Gruppe "B". Aufgrund der Verkürzung der Intervalle mit steigender Blutungszahl sind die Unterschiede in der Länge der Intervalle bei Blutungen höherer Rangzahl geringer.

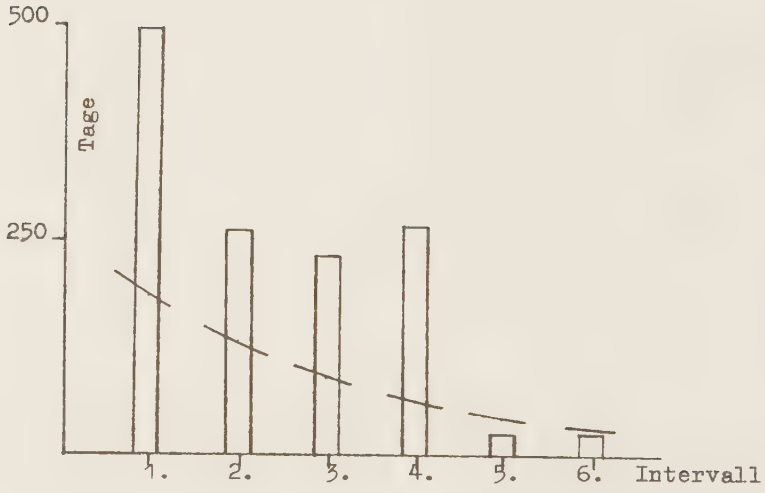

Abb. 23 a: Dauer blutungsfreier Intervalle in der Gruppe "A" (n = 86)

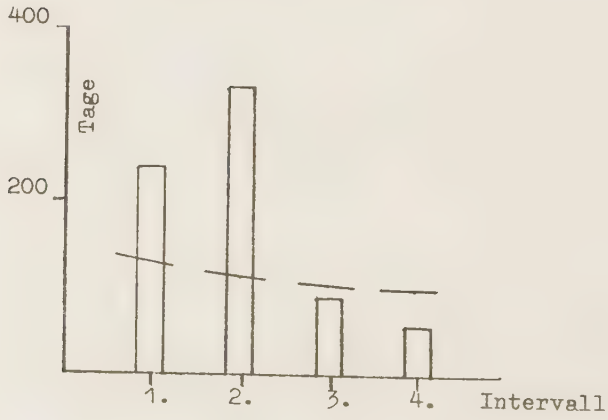

Abb. 23 b: Dauer blutungsfreier Intervalle in der Gruppe "B" (n = 24)

Während sich in der Gruppe "A" die blutungsfreien Intervalle sehr rasch mit steigender Blutungszahl verkürzen, erscheint die Dauer der rezidivfreien Intervalle der Gruppe "B" wesentlich konstanter. In der Gruppe "A", bei der das erste Intervall um die Hälfte länger ist als in der Gruppe "B", ist schon das 3. Intervall kürzer als das entsprechende der Vergleichsgruppe "B".

Untersuchungen über die Länge rezidivfreier Intervalle anderer Autoren (31) zeigen bezüglich der Länge der Intervalle ein grundsätzlich anderes Bild. Die Länge der blutungsfreien Intervalle geben Schimmelpfennig et al (31) wesentlich größer an: Das erste Intervall wird hier mit 532 Tagen angeführt. Diese Diskrepanz findet ihre Erklärung in der starken Beeinflussung der durchschnittlichen Länge der Intervalle durch wenige Patienten, bei denen einzelne blutungsfreie Intervalle überdurchschnittlich lang sind. Aufgrund der beschriebenen Gewichtung der blutungsfreien Intervalle der einzelnen Patienten ergibt sich aus den Ergebnissen, die denen von Schimmelpfennig et al sehr ähnlich sind (s.o.), das Bild, wie es in Abbildung 23 a und b für die Patientengruppen "A" und "B" beschrieben ist. Die successive Verkürzung der Intervalle ist den Patientengruppen "A" und "B" sowohl als auch der von Schimmelpfennig et al untersuchten Patientengruppe gemein. Dabei ist zu be-

merken, daß in der Patientengruppe "A" als auch in der Patientengruppe von Schimmelpfennig et al die Intervallänge nach Blutungen höherer Rangordnung etwa in der gleichen Größenordnung liegt.

Betrachtet man die rezidivfreien Intervalle der einzelnen Patienten, so scheinen jene bezüglich ihrer zeitlichen Ausdehnung willkürlich verteilt. Eine anschauliche Darstellung ergibt sich jedoch, wenn die Dauer der rezidivfreien Intervalle der einzelnen Patienten logarithmisch gegen die Anzahl der beteiligten Patienten aufgetragen wird.

Dadurch, daß jedes Intervall schematisch dargestellt ist, ergeben sich zwei Möglichkeiten der Betrachtungsweise: zum einen die momentane Verteilung der Patienten im Bezug auf die Dauer der einzelnen blutungsfreien Intervalle und zum anderen, im Vergleich mit den folgenden Intervallen, die Verschiebung der Intervalle der einzelnen Patienten zu Gunsten kürzerer und zu Lasten längerer Intervalle.

Dabei fällt im ersten blutungsfreien Intervall der Gruppe "A" eine nahezu normale Verteilung auf, die sich um ein Maximum einer Intervallänge von 55 - 245 Tagen gruppiert. Fast zwei Drittel der Patienten (61,7 %) fallen in diesen Bereich. Ebenfalls fällt eine relative Konstanz dieses Bereiches im 2. Inter-

vall auf. 64 % der Patienten sind hier vertreten. Im 3. Intervall fallen in diesen Bereich noch 46 % und im 4. Intervall 43 % der Patienten. In den Intervallen 5 und 6 ist bei keinem Patienten das Intervall länger als 41 Tage.
Einerseits spiegelt dieser Sachverhalt wider, daß, wie schon vorher erläutert, bei steigender Blutungszahl die blutungsfreien Intervalle successive kürzer werden, andererseits deutet er an, daß die Verkürzung der Intervalle über ein passageres Stadium geschieht, das einer Intervallänge von 55 - 245 Tagen entspricht. In diesen Bereich treten aufgrund der Verkürzung der blutungsfreien Intervalle annähernd soviele Patienten aus längeren Intervallbereichen ein, wie aus ihm wieder austreten. Ein Überspringen dieses Intervalls kommt zu einem nur sehr kleinen Prozentsatz vor.
Diese "Linksverschiebung" geschieht vornehmlich in den Intervallen 4 bis 6 zu Gunsten der Intervallbereiche 0 - 12 und 12 - 50 Tage. In den früheren Intervallen 1 bis 3, gemäß Abbildung 22 a bis c, bleibt die Anzahl der Patienten in den Intervallbereichen 0 - 50 Tage relativ konstant. Dieses ist eine Funktion dessen, daß die meisten Todesfälle während der ersten Blutungen zu finden sind und die Patienten durch den Exitus letalis nicht mehr für weitere Intervallbetrachtungen in Frage kommen, diese jedoch durch das Nachrücken

anderer Patienten aus längeren Intervallbereichen kompensiert werden. Dadurch, daß sich die Letalitätsrate mit zunehmender Rangzahl der Blutungen verringert, scheint bei den späteren Intervallen 4 bis 6, gemäß Abbildung 22 d bis f, der Patientenzustrom aus langen Intervallbereichen zu überwiegen.

Abb. 22 a - f: Verteilung der Intervalldauer der einzelnen Patienten aus Gruppe "A"

a) zwischen 1. u. 2. Blutung b) zwischen 2. u. 3. Blutung
c) zwischen 3. u. 4. Blutung d) zwischen 4. u. 5. Blutung
e) zwischen 5. u. 6. Blutung f) zwischen 6. u. 7. Blutung

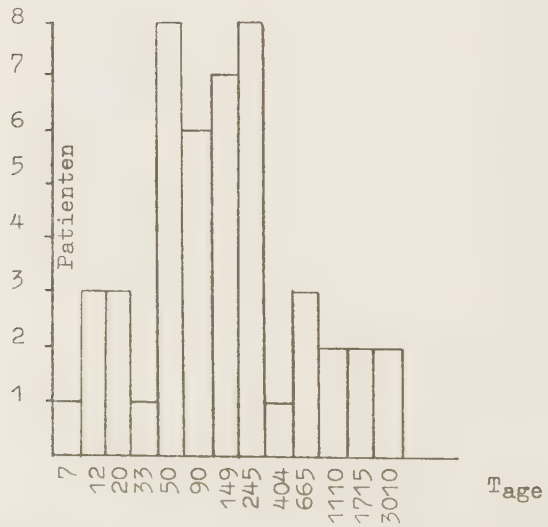

Abb. 22 a

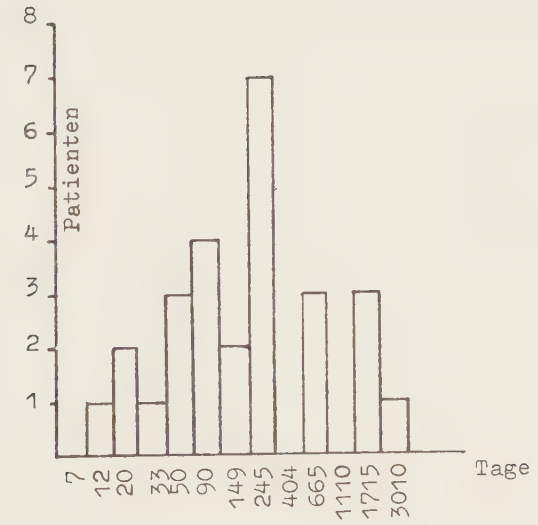

Abb. 22 b

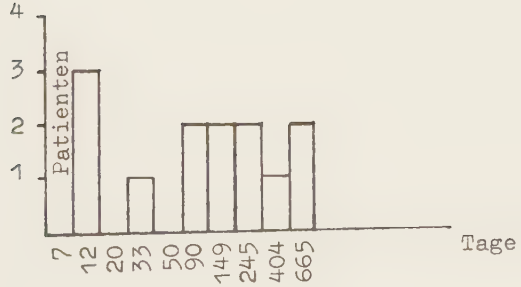

Abb. 22 c

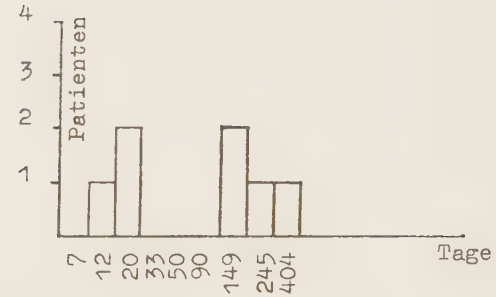

Abb.22 d

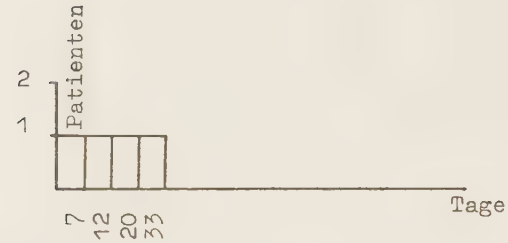

Abb. 22 e

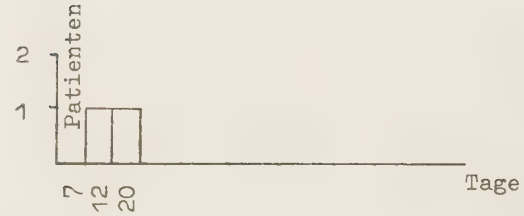

Abb. 22 f

Nach der Durchführung einer Shuntoperation an 17 Patienten zur Druckentlastung des portalen Kreislaufs sterben 8 Patienten (= 47 %), 9 Patienten (= 53 %) überleben bis zum Abschluß der Untersuchungen. Durch die Anlage eines portocavalen Shunts konnte bei 7 der 9 überlebenden Patienten erreicht werden, daß keine Rezidivblutungen mehr auftraten. Bei 2 Patienten traten noch jeweils eine Rezidivblutung auf. Die durchschnittliche Beobachtungszeit der überlebenden Patienten betrug von der Anlage des Shunts bis zum Abschluß der Untersuchungen 2,8 Jahre.

Die mittlere Überlebenszeit der Patienten, die nach Anlage eines Shunts an den Komplikationen der Leberzirrhose ad exitum kamen, betrug vom Zeitpunkt der Shuntanlage 27 Tage.

Nach der Überlebenszeit lassen sich die operierten Patienten in zwei Gruppen einteilen: die erste Gruppe zeigt quo ad vitam eine relativ gute Prognose, die zweite Gruppe eine sehr schlechte.

Der Vergleich der Überlebenszeit der Patienten in beiden genannten Gruppen bestätigt die unbedingte Notwendigkeit, die Indikation zur Shuntoperation nach ganz strengen Kriterien zu stellen (9).

Im Vergleich der Komplikationen der Grunderkrankung, die letztendlich in den Patientengruppen "A" und "B" sowie in der Gruppe der shuntoperierten Patienten zum Tode führten, fällt auf, daß in der Gruppe der shuntoperierten Patienten der Anteil derer, die am Coma hepaticum sterben, wesentlich höher ist als in den beiden anderen beobachteten Patientengruppen "A" und "B".

Es sterben am Blutungsschock mit Herzkreislaufversagen

in der Gruppe "A" 40 von 58 Patienten (= 69%),
in der Gruppe "B" 15 von 23 Patienten (= 65%),
in der Gruppe der shuntoperierten Patienten
4 von 8 Patienten (= 50%).

An Coma hepaticum sterben

in der Gruppe "A" 7 von 50 Patienten (= 12%),
in der Gruppe "B" 5 von 23 Patienten (=21%),
in der Gruppe der shuntoperierten Patienten
3 von 8 Patienten (= 37,5%).

An anderen Todesursachen sterben

in der Gruppe "A" 11 von 58 Patienten (= 19%),
in der Gruppe "B" 3 von 23 Patienten (= 13%),
in der Gruppe der shuntoperierten Patienten
1 von 8 Patienten (= 12,5%).

Diese Gegenüberstellung macht deutlich, daß bei den shuntoperierten Patienten der Anteil derer, die am Coma hepaticum sterben, deutlich höher ist als in den beiden anderen Gruppen. Dieses geht

hauptsächlich zu Lasten der letalen Blutungskomplikation mit Herzkreislaufversagen, während der Anteil anderer Todesursachen bei shuntoperierten und konservativ behandelten Patienten im wesentlichen unverändert bleibt.

Wie in 6.4 und 6.10 beschrieben, wurden in den Patientengruppen "A" 82 und "B" 8 Blutungen in schwere, mittelschwere und leichte Blutungen unterteilt. Als Kriterium für die Schwere der Blutungen wurde herangezogen, wieviele Blutkonserven maximal pro Blutung und Tag transfundiert werden mußten. Bei einem Verhältnis von schwerer : mittelschwerer : leichter Blutung in Gruppe "A" wie 1 : 1,2 : 1,5 ergibt sich eine deutliche Verlagerung der Blutungen zu Gunsten der leichteren Blutungen. Leichte Blutungen sind 1 1/2 mal häufiger als schwere. Erwartungsgemäß verlaufen schwere Blutungen wesentlich häufiger letal als leichte.
Bei den schweren Blutungen fällt auf durchschnittlich 2,6 tödliche Blutungen eine, die keinen letalen Verlauf bietet. Genau umgekehrt ist das Verhältnis bei den leichten Blutungen. Hier fallen auf eine Blutung mit letalem Verlauf im Schnitt 2,4, die keinen letalen Verlauf nehmen.

Vergleicht man die Blutungen, die von den einzelnen Patienten überlebt wurden, so sind leichte Blutungen etwa viermal häufiger als schwere Blutungen vertreten, wobei sich ein Verhältnis von schwerer : mittelschwerer : leichter Blutung wie 1 : 2,5 : 4 ergibt. Untersucht man das gleiche Verhältnis für die letalen Blutungen, so verhalten sich schwere : mittelschweren : leichten Blutungen wie 1 : 0,7 : 0,6. Hier überwiegen deutlich die schweren Blutungen, wohingegen die leichten Blutungen zahlmäßig stark zurücktreten.
Soweit die Aufteilung der 8 Blutungen, die in der Gruppe "B" untereinander, in Beziehung zu ihrem Schweregrad, verglichen wurden, aufgrund ihrer kleinen Zahl beurteilbar ist, ist eine direkte Analogie zu Vergleichen der Schweregrade der Blutungen in Gruppe "A" nicht in jedem Falle zu erkennen.
Mit einer Aufteilung der Blutungen in schwer : mittelschwer : leicht zeigt sich in Gruppe "B" ein Verhältnis von 1 : 5 : 2. Auch hier, wie in Gruppe "A", überwiegen zahlenmäßig mittelschwere und leichte Blutungen gegenüber den schweren Blutungen. Wie schon erwähnt, zeigt sich bei Gruppe "A" erwartungsgemäß bei schweren Blutungen eine häufigere Letalität als bei leichten Blutungen. In Gruppe "B" läßt sich diese Gesetzmäßigkeit nicht nachweisen. Hier verliefen alle ausgewerteten leichten sowie schweren Blutungen letal.

8. Zusammenfassung

Es stehen 2 Patientengruppen im Vergleich gegenüber: Alle Patienten leiden an Ösophagusvarizenblutungen aufgrund einer portalen Hypertension auf dem Boden einer Leberzirrhose.

Gruppe "A" wurde seit 1970 nach Einrichtung einer internistischen Intensivstation in der Universitätsklinik Würzburg einer Behandlung unterzogen, die sich nach jeweils neuesten Erkenntnissen an den pathophysiologischen Gegebenheiten der Zirrhosepatienten orientiert.

Die Gruppe "B" wurde zwischen 1967 und 1970 auf internistischen Allgemeinstationen nach den damals bekannten Therapiekriterien behandelt.

Im Rahmen der Untersuchung konnte gezeigt werden: Die Prognose der Ösophagusvarizenblutung stellt sich in Gruppe "A", im Gegensatz zur Gruppe "B", wesentlich günstiger dar. Während der ersten Hospitalisation zeigt die erste Gruppe eine Überlebensrate von 67 % gegenüber 42 % in der zweiten Gruppe.

Wie schon von verschiedenen Autoren (11, 12, 31) beschrieben, treten die meisten Todesfälle nach der ersten Blutung auf. Dabei kommen die meisten Patienten in der ersten Woche nach Beginn der letalen Blutung ad exitum. Gleichzeitig scheint die Chance zuzunehmen, mit steigender Rangzahl der Blutungen eine Blutung rezidivfrei zu überleben. Während in

Gruppe "B" nur einer von 24 Patienten rezidivfrei den Beobachtungszeitraum überlebte, sind es in der Gruppe "A" 28 von 86 Patienten.
Die Dauer blutungsfreier Intervalle zwischen den einzelnen Blutungen nimmt von Intervall zu Intervall successive ab.
Die Dauer des ersten blutungsfreien Intervalls zeigt in Gruppe "A" ihr Maximum bei 180 Tagen, in Gruppe "B" bei 123 Tagen.

9. Schlußbemerkungen

In der vorliegenden Arbeit wurde aufgezeigt, daß eine intensivmedizinische Therapie in Kombination mit Verwendung der Kompressionssonde nach Linton-Nachlas und der routinemäßigen Gabe geringer Heparinmengen die Letalität der Varizenblutung senkt. Der Vergleich ergab sich aufgrund der Auswertung von Krankheitsverläufen, ohne daß diese Maßnahmen durchgeführt wurden, wobei aber gewährleistet war, daß die Volumenbehandlung zur Substitution respektive zur Schockprophylaxe optimal durchgeführt wurde. Trotz dieses sich hieraus ergebenden günstigen Verlaufes ist insgesamt das Ergebnis schlecht. So konnte nicht geprüft werden, inwieweit die intensiven medizinischen Bemühungen mit ihren nicht zu leugnenden eigenen Komplikationen hier auch noch verantwortlich sein können. Diese Prüfung könnte möglich werden, wenn vergleichbare Zahlen vorliegen, ermittelt an Patienten, bei denen durch Sklerosierung die Blutung rasch gestillt wird.

Ein Nachteil der vorliegenden Zahlen und deren Vergleiche besteht darin, daß der Untersuchung keine Randomisierung zugrunde liegt. Eine solche Studie hätte aber ihre Problematik, da bei Erkrankungen mit bekannter hoher Letalität immer

versucht werden wird, eine Therapie durchzuführen, die aktuell als das Optimale gilt. Insofern ist der Bezug auf historische Kontrollen ärztlich gerechtfertigt, wenn auch aus statistischer Sicht problematisch.

Die Untersuchung zeigt weiterhin, daß zwar in der akuten Situation durch internistische Maßnahmen die Letalität der Ösophagusvarizenblutung zu senken ist und damit eine größere Zahl von Patienten in ein blutungsfreies Intervall geführt werden können. Es fehlt derzeit aber noch eine routinemäßige einsatzfähige chirurgische Maßnahme, die portale Hypertension als führenden pathophysiologischen Mechanismus sinnvoll zu behandeln. Erst eine solche Kombination wird das Schicksal der Patienten mit Ösophagusvarizenblutung entscheidend bessern können.

10. Anhang

Beispiel zur Berechnung der statistischen Erwartungswerte anhand der Berechnung der Erwartungswerte für die Dauer blutungsfreier Intervalle (Abb. 21 a).

Die Korrektur des Kurvenverlaufes erfolgt nach der Funktion:

$$\overline{\ln y}_{v\ \text{korr.}} = \ln \bar{y} + b\ (x_v - \bar{x})$$

Dabei ist:

$$\bar{x} = \frac{\sum_{v=1}^{n} m_v\, x_v}{\sum_{v=1}^{n} m_v}$$

$$\bar{y} = \frac{\sum_{v=1}^{n} m_v\, \bar{y}_v}{\sum_{v=1}^{n} m_v}$$

$$b = \frac{\sum_{v=1}^{n} m_v\, (x_v - \bar{x})\, (\bar{y}_v - \bar{y})}{\sum_{v=1}^{n} m_v\, (x_v - \bar{x})^2}$$

$\bar{x}$ = nach dem Maximum-Likelihood-Verfahren gewichtete x_v - Werte

$\bar{y}_v$ = die durchschnittliche Dauer der blutungsfreien Intervalle der einzelnen Patienten

$\bar{y}$ = nach dem Maximum-Likelihood-Verfahren gewichtete $\bar{y}_v$ - Werte

b = Steigung der linearen Funktion

m_v = Anzahl der Patienten, die bei x_v den Durchschnittswert $\bar{y}_v$ bilden.

Man beachte, daß die Gewichtung durch m_v in jedem einzelnen Term der linearen Funktion erfolgt.

m	x_v	$\overline{\ln y}_v$	$x_v - \bar{x}$	$\overline{\ln y}_v - \ln\bar{y}$
47	1	5,17	-1,01	0,31
27	2	4,80	-0,01	-0,06
14	3	4,88	0,99	0,02
7	4	4,57	1,99	-0,29
4	5	3,03	2,99	-1,83
2	6	3,17	3,99	-1,69

$(x_v-\bar{x})\ (\overline{\ln y}_v-\ln\bar{y})$	$(x_v-\bar{x})^2$	$\overline{\ln y}_v$ korr.	$\bar{y}_v$ korr.
- 0,31	1,02	5,2	180
± 0	0	4,86	129
0,02	0,98	4,52	86
- 0,57	3,96	4,18	65
- 5,47	8,94	3,84	47
- 6,74	15,92	3,5	33

$$\bar{x} = \frac{\sum_{v=1}^{n} m_v x_v}{\sum_{v=1}^{n} m_v} =$$

$$= \frac{47 \cdot 1 + 27 \cdot 2 + 14 \cdot 3 + 7 \cdot 4 + 4 \cdot 5 + 2 \cdot 6}{47 + 27 + 14 + 7 + 4 + 2} = 2,01$$

$$\ln\bar{y} = \frac{\sum_{v=1}^{n} m_v \ln y_v}{\sum_{v=1}^{n} m_v} =$$

$$= \frac{47 \cdot 5,17 + 27 \cdot 4,8 + 14 \cdot 4,88 + 7 \cdot 5,57}{47 + 27 + 14 + 7 + 4 + 2} +$$

$$+ \frac{4 \cdot 3,03 + 2 \cdot 3,17}{47 + 27 + 14 + 7 + 4 + 2} = 4,86$$

$$b = \frac{\sum_{v=1}^{n} m_v (x_v - \bar{x}) (\overline{\ln y}_v - \ln \bar{y})}{\sum_{v=1}^{n} m_v (x_v - \bar{x})^2} =$$

$$= \frac{-47 \cdot 0,31 + 14 \cdot 0,02 - 7 \cdot 0,57 - 4 \cdot 5,47 - 2 \cdot 6,74}{47 \cdot 1,02 + 14 \cdot 0,98 + 7 \cdot 3,96 + 4 \cdot 8,94 + 2 \cdot 15,92} =$$

$$= -0,34$$

$$\overline{\ln y}_{v \text{ korr.}} = \ln \bar{y} + b (x_v - \bar{x}).$$

$\overline{\ln y}_{1 \text{ korr.}} = 4,86 + 0,34 \cdot 1,01 = 5,2$ $\quad \bar{y}_{1 \text{ korr.}} = 180$

$\overline{\ln y}_{2 \text{ korr.}} = 4,86 + 0,34 \cdot 0,0 = 4,86$ $\quad \bar{y}_{2 \text{ korr.}} = 129$

$\overline{\ln y}_{3 \text{ korr.}} = 4,86 - 0,34 \cdot 0,99 = 4,52$ $\quad \bar{y}_{3 \text{ korr.}} = 86$

$\overline{\ln y}_{4 \text{ korr.}} = 4,86 - 0,34 \cdot 1,99 = 4,18$ $\quad \bar{y}_{4 \text{ korr.}} = 65$

$\overline{\ln y}_{5 \text{ korr.}} = 4,86 - 0,34 \cdot 2,99 = 3,84$ $\quad \bar{y}_{5 \text{ korr.}} = 47$

$\overline{\ln y}_{6 \text{ korr.}} = 4,86 - 0,34 \cdot 3,99 = 3,5$ $\quad \bar{y}_{6 \text{ korr.}} = 33$

11. Literatur

1 Bennet H. D., L. Baker:
Complikations in the Use of Esophageal
Compression Balloons
Arch. Intern. Med. 90 (1952) 196 - 200

2 Boyce jr. H. W.:
Modification of the Sengstaken-Blakemore
Balloon Tube
New Engl. J. Med. 267 (1962) 195 - 196

3 Brunswig D., H. Liehr:
Die Behandlung der Ösophagusvarizenblutung
mit der Linton-Nachlas-Sonde
Dt. med. Wochenschrift 97 (1972) 502 - 507

4 Brunswig D., H. Liehr:
Zur Behandlung von Gerinnungsstörungen
bei der Ösophagusvarizenblutung
Leber Magen Darm 3 Nr. 6 (1973) 249 - 252

5 Brunswig D., H. J. Spech, W. D. Heine:
Komplikationen bei der Behandlung von
Ösophagusvarizenblutungen mit Ballonsonden
Therapiewoche 24 (1974) 4261 - 4267

6 Bürger, K. et al:
Zur chirurgischen Behandlung der portalen Hypertension: Indikationen zum prophylaktischen, Notfall- und Intervallshunt
Das dte. Gesundheitswesen 26 (1971) 586

7 Bungert, H.-J.:
Leberzirrhose und Blutgerinnung: Zur Diagnostik der drohenden Ösophagusvarizenblutung
Leber Magen Darm 3 Nr. 6 (1973) 242 - 248

8 Cohn, J. N.:
Blood Pressure Measurement in Shock
JAMA 199 (1967) 972 - 976

9 Conn, H. O.:
Hazards Attending to Use of Esophageal Tamponade
New Engl. J. Med. 259 (1958) 701 - 707

10 Drapanas, T., et al:
The Effect of Pitressin on Cardiac Output and Coronary Hepatic, and Intestinal Blood Flow
Surg. Gynec. Obstet. 113 (1961) 484 - 489

11 Epple, A.:
Untersuchungen über die Ätiologie, Komplikationen und Prognose der Leberzirrhose an einem ausgewählten Krankengut von 317 Patienten aus der Universitätsklinik Würzburg, im Vergleich zu einer Untersuchung an 600 Patienten mit Leberzirrhose aus der Universität Gießen
Inaugural Diss. Würzburg 1975

12 Eßer, G., A. Gütgemann:
Die akute Ösophagusvarizenblutung
Ein Aufruf zur aktiven Therapie
Dte. Med. Wochenschrift 94 (1969) 1476 - 1480

13 Fischer, M., et al:
Zur Heparintherapie bei aktiver Leberzirrhose
Leber Magen Darm 3 Nr. 6 (1973) 253 - 256

14 Grün, M., H. Liehr, H. Thiel:
Die Hyperammoniämie bei portocavalen Shuntratten und der Einfluß der Leberdurchblutung durch Argininmalat.
1. Int. Ammoniak Symposium, Budapest 1972
FK Schattauer Verlag Stuttgart

15 Hamelmann, H., J. Nitschke:
Indikationsstellung und Operationsrisiko bei portocavalen Anastomosen
Münch. med. Wochenschrift 108 (1966) 747 - 751

16 Heene, D. L.:
Gerinnungsstörungen bei portaler Hypertension
Zeitschrift f. Gastroenterologie 13 (1975) 147 - 157

17 Heynold, H., K. Gaede:
Ingenieurstatistik
R. Oldenburg Verlag Wien (1972)

18 Hörder, M. H., R. Manrique:
Beeinflussung der Blutgerinnung durch Infusionen
8. Hamburger Symposium über Blutgerinnung Mai 1965
Hrsg. Zuckerschwerdt und Thiess

19 Kapp, F., H. J. Buess:
Ösophaguswandsklerosierung als Therapie blutender Ösophagusvarizen bei inoperablen Patienten
Dte. med. Wochenschrift 98 (1973) 2465

20 Kontos, J. S., W. M. Fischer, G. Thews:
Die Veränderung der Sauerstofftransportfunktion und des Säure-Basenstatus von unterschiedlich stabilisiertem Konservenblut
Klin. Wochenschrift 45 (1967) 1203 - 1208

21 Lai, D., S. L. Gorbach, R. Levitan:
Intestinal Microflora in Patients with Alcoholic Cirrhoses: Urea-Splitting Bacteria and Neomycin Resistance
Gastroenterologie 62 (1972) 275 - 279

22 Liehr, H., et al:
Die Behandlung der Ösophagusvarizenblutung
Therapie-Woche 23, 3, 191 (1973) 1 - 5

23 Liehr, H., M. Grün, H. Thiel:
Systemische Zirkulation bei portaler Hypertension
Zeitschrift f. Gastroenterologie 13 (1975) 133 - 146

24 Linton, R. R.:
The Treatment of Esophageal Varices
Surg. Clin. North Am. 46 (1966) 486

25 Müting,D.:
Pathogenese und Therapie der portalen Enzephalopathie
Dt. med. Wochenschrift 96 (1971) 1403 - 1408

26 Northfried, T., C.T. Smith:
Central Venous Pressure in Clinical Management of Acute Gastrointestinal Bleeding
Lancet II (1970) 584 - 586

27 Orloff, J.M.:
Emmergency Portocaval Shunt: A Comparative Study of Shunt, Varix Ligation and Nonsurgical Treatment of Bleeding Esophageal Varices in Unselected Patients with Cirrhosis
Ann. Surg. 166 (1967) 456

28 Paquet, K.J., E. Raschke, H. Figge:
Konservative Behandlung der akuten massiven Blutung aus Ösophagusvarizen
Dte. med. Wochenschrift 96 (1971) 509 - 511

29 Pitcher, J.L.:
Safety and Effectivness of the Modified Sengstaken-Blakemore Tube: A Prospective Study
Gastroenterologie 61 (1971) 291 - 298

30 Schimmelpfennig, W. et al:
Die Problematik der akuten Ösophagusvarizenblutung Epikritische Untersuchungen und Schlußfolgerungen
Das dte. Gesundheitswesen 26 (1971) 583 - 586

31 Schimmelpfennig, W. et al:
Prinzipien und Resultate der Therapie der
akuten Ösophagusvarizenblutung
Ber. Ges. Inn. Med. 7 (1970) 151 - 154

32 Schröder, J., W. Börner, R. Qualo:
Über die Abhängigkeit der zirkulierenden
Blutmenge von der Körperzusammensetzung
Zeitschr. f. Kreislaufforschung 47 (1958) 714

33 Schuster, G.:
Notfalldiagnostik und -therapie bei
massiver Ösophagusvarizenblutung
Fortschritt d. Medizin 92 (1974) Nr. 13 546 - 548

34 Schuster, G., E. Ungeheuer:
Die Behandlung der Ösophagusvarizenblutung bei
Leberzirrhose und ihre Ergebnisse
Med. Klin. 67 (1972) Nr. 19 668 - 670

35 Sengstaken, R.W., A.H. Blakemore:
Balloon Tamponage for the Control of
Hemorrhage from Esophageal Varices
Ann. Surg. 131 (1950) 781 - 789

36 Slotnick, J.L., J.D. Teigland:
Cardiac Accidents Following Vasopressin
Injection (Pitressin^{R})
JAMA 146 (1957) 1126 - 1131

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Heinrich Liehr für die Überlassung des Themas sowie für seine sachliche Anleitung und Förderung meiner Arbeit danken.

Weiterhin danke ich Herrn Prof. Dr. med. A.H. Kühn, in dessen Klinik ich die Arbeit verfassen durfte, für die Überlassung der Krankenunterlagen.

Für seine tatkräftige Unterstützung danke ich Herrn Diplom Mathematiker Michael Mirbeth, der mir bei der Durchführung der statistischen Berechnungen behilflich war.

LEBENSLAUF

Ich wurde am 12. Juli 1949 als Sohn von Dr. med. Bernhard Stallforth und seiner Ehefrau Dr. med. Irma Stallforth, geb. Lehmann, beide naturalisierte Argentinier deutscher Abstammung in Colonia Volendam in Paraguay SA geboren.

1956 besuchte ich mit sieben Jahren im ersten Schuljahr die spanischsprachige Escuela National von La Paz, Provincia de Córdoba in Argentinien.

1957 kam ich in die ebenfalls spanischsprachige Escuela Provincial in Mina Clavero, Provincia de Córdoba.

1958 wurde ich nach der Überreise nach Deutschland zuerst als Gastschüler in die dritte Volksschulklasse der Konkordiavolksschule in Düsseldorf eingeschult, wo ich bis Oktober

1960 blieb. Nach dem Umzug meiner Eltern nach Bayern machte ich sechs Wochen nach dem dortigen Schulbeginn die Aufnahmeprüfung an der Ludwig Thoma Oberrealschule in Prien am Chiemsee nach und blieb dort bis zum erneuten Umzug meiner Eltern nach Augsburg. Seit September

1963 besuchte ich dort das Holbeingymnasium -- mathematisch-naturwisschenschaftlicher Zweig -- bis zum Abschluß mit bestandener Reifeprüfung im Juni 1970.

1970, in der Zeit vom 1.7. bis zum 28.8. machte ich im Hauptkrankenhaus Augsburg in der I. Chirurgischen Klinik mein Krankenpflegepraktikum. Im gleichen

Jahr begann ich im Wintersemester in Regensburg mit dem Studium der Humanmedizin. Im August 1971 legte ich das Vorphysikum, im Februar 1973 das Physikum ab. Da in Regensburg ein Weiterstudium nach dem Physikum nicht möglich war, wechselte ich zum Sommersemester 73 an die Universität Würzburg über. Dort legte ich im Juli 1976 mein Staatsexamen ab. In der I. Chirurgischen Klinik des Hauptkrankenhauses Augsburg leistete ich den chirurgischen Teil meiner Medizinalassistentenzeit vom 1.9. bis zum 31.12.1976 ab. In der Zeit vom 1. Januar 1977 bis zum 30. April 77 machte ich den internistischen Teil meiner Medizinalassistentenzeit an der Zusamklinik in Zusmarshausen, vom 1.5. bis zum 31.8.77 absolvierte ich im Westkrankenhaus Augsburg den letzten Teil meiner Medizinalassistentenzeit. Nach einer 6-monatigen Beschäftigungszeit als Assistenzarzt an der Zusamklinik der LVA Schwaben wechselte ich im Mai 1978 als Assistenzarzt in die II. Medizinische Klinik des Westkrankenhauses Augsburg, wo ich meine internistische Facharztausbildung weiterführe.

Würzburg, den 31.07.1980

Till Hallfurn